

染色体異常をともなう男性不妊

第3報: 46, XYq-

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

羽間 稔, 中野 正則, 篠崎 雅史, 藤澤 正人

岡本 恭行, 岡 伸俊, 浜口 毅樹, 岡田 弘

荒川 創一, 浜見 学, 松本 修, 守殿 貞夫

国立神戸病院泌尿器科 (院長: 石神襄次)

梅 津 敬 一, 石 神 襄 次

MALE INFERTILITY WITH CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

III. 46, XYq-

Minoru HAZAMA, Masanori NAKANO, Masashi SHINOZAKI,
Masato FUJISAWA, Yasuyuki OKAMOTO, Nobutoshi OKA,
Takeki HAMAGUCHI, Hiroshi OKADA, Soichi ARAKAWA,
Gaku HAMAMI, Osamu MATSUMOTO and Sadao KAMIDONO

From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. S. Kamidono)

Keiichi UMEZU and Joji ISHIGAMI

From the Department of Urology, Kobe National Hospital

(Chief: Dr. J. Ishigami)

A deletion of the long arm of the Y chromosome (46, XYq-) was found in two cases with normal male habitus but with azoospermia. The first case was of a 28-year-old married man, an office worker, complaining of infertility. His height was 153 cm, weight 57 kg and distance of extended hand 152 cm. Both testes were 13 ml in size. The second case was a 32-year-old married man, a fireman, complaining of infertility. His height was 160 cm, weight 64 kg and distance of extended hand 161 cm. Both testes were 10 ml in size. In each case, the external genitalia showed a normal male type, but azoospermia was identified in semen analysis. The testicular biopsy specimens revealed spermatogenic arrest with thickening of basement membrane. Chromosomal analysis showed 46, XYq- karyotype. Basal serum levels of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone were slightly elevated and the serum testosterone level was within normal limits. Eight cases of 46, XYq- karyotype in the Japanese literature including our cases were reviewed.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1063~1068, 1988)

Key words: 46, XYq-, Male infertility, Chromosomal abnormalities, Azoospermia, Y chromosome

緒 言 症 例

Y染色体構造異常はきわめて稀で、臨床像との相関も明らかではない。今回、著者は男性不妊外来を訪れたY染色体長腕の欠失がみられる核型46, XYq-の2症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例1: 28歳, 男性, 会社員

主訴: 不妊

既往歴・家族歴: 1949年11月24日, 父27歳, 母21歳時に満期安産で出生。その後, 既往歴に特記すべきことはない。

現病歴: 1976年に結婚。半年間の避妊の後, 約2年

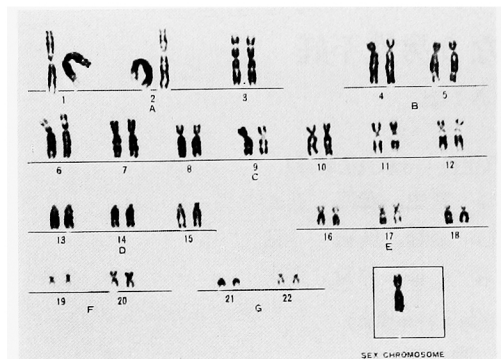


Fig. 1. 染色体分析：QおよびG染色法で核型 46, XYq- と同定（症例 1）

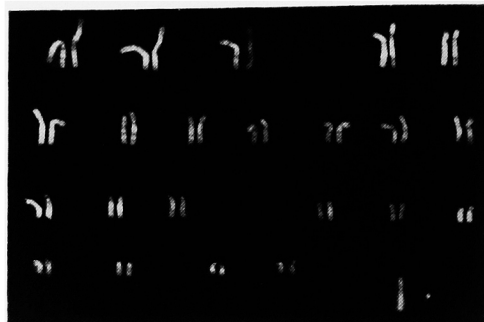


Fig. 2. 染色体分析：Q染色法で核型 46,XYq- と同定（症例 2）

Table 1. 自験例各種内分泌負荷試験の基礎値，反応値

hCG test	Case 1				Case 2			
	before		after		before		after	
testosterone(ng/ml)	8.3		16.8		4.0		10.6	

LH-RH test								
time(min)	0	30	60	120	0	30	60	120
LH (mIU/ml)	27.2	142	96.8	71.6	20.1	121	138	82.1
FSH(mIU/ml)	23.5	66.5	52.7	58.0	22.9	46.5	50.5	36.6

clomiphene test								
	before		after		before		after	
testosterone(ng/ml)	8.3		15.4		4.0		8.8	
LH (mIU/ml)	27.2		33.7		20.1		12.9	
FSH (mIU/ml)	23.5		31.3		22.9		19.3	

TRH test								
time(min)	0	30	60	120	0	30	60	120
PRL(ng/ml)	26.5	50.0	29.3	29.8	4.8	9.6	16.8	6.9
TSH(μ U/ml)	5.2	12.2	11.5	5.8	n.d.	3.4	5.7	1.9

T ₃	(ng/dl)	175		112
T ₄	(μ g/dl)	8.1		9.2
T ₃ -uptake(%)		29.1		32.2

間，正常な性生活が経過するも妊娠の成立をみず，1978年10月27日，挙児希望にて当科を受診した。妻に産婦人科的異常は認めない。

現症：身長 153 cm，体重 57 kg，指極 152 cm。胸腹部理学的所見に異常なく，女性化乳房も認めない。陰毛および陰茎の発育は正常男性型であるが仮性包茎。精巣は両側とも 13 ml。触診上，精巣上体，前立腺に異常所見はない。

血液一般，血液生化学的検査，免疫学的検査：異常

なし。

精液検査：精液量 2.0 ml，遠沈によっても精液中に精子は認められなかった。

精囊造影：石神・森の分類¹⁾によるⅠ型，成人型。男子小子宮および精路通過障害は認められなかった。

精巣組織所見：精細管は軽度の基底膜の肥厚をとまなう spermatogenic arrest の像が大部分をしめ，間質 Leydig 細胞の中等度増生がみられた。

染色体検査：QおよびG染色法でY染色体の長腕欠

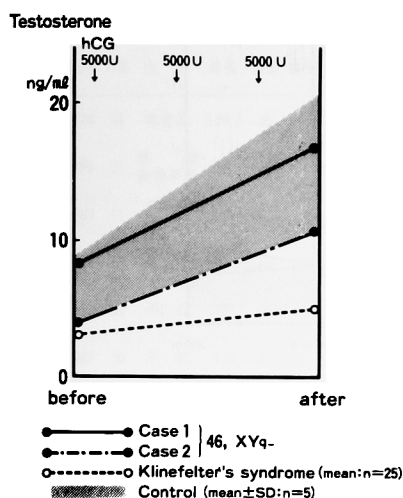


Fig. 3. hCG test (hCG 5,000単位3日間連続筋注)

失が認められ、核型46, XYq-と同定された (Fig. 1).

症例2: 32歳, 男性, 消防士

主訴: 不妊

既往歴・家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1978年に結婚。性生活に異常なく4年経過するも妻に妊娠をみず, 1982年11月12日, 挙児希望にて当科を受診した。妻は28歳で産婦人科的に異常を認めない。

現症: 身長 160 cm, 体重 64 kg, 指極 161 cm。胸腹部理学的所見に異常なく女性化乳房はない。外陰部は正常男性型で精巣容量は両側とも 10 ml。触診上, 精巣上体, 前立腺に異常所見はない。

血液一般, 血液生化学的検査, 免疫学的検査: 異常なし。

精液検査: 精液量 2.7 ml, 遠沈によっても無精子症であった。

精囊造影・石神・森の分類によるⅡ型, 老人型。男子小子宮および精路通過障害は認められなかった。

精巣組織所見: 精細管は基底膜の肥厚をともなう spermatogenic arrest の像を示し, 一部には硝子化したものもみられる。間質 Leydig 細胞の増生はない。

染色体検査: Q染色体法でY染色体の長腕欠失 (46, XYq-) が認められた (Fig. 2)。

内分泌学的検査: 症例1および2の各種内分泌検査成績および負荷試験の基礎値, 反応値を Table 1 に示した。基礎値では testosterone, PRL, TSH, T₃, T₄, T₃-uptake は正常域にあったが, gonadotropin はやや高値であった。hCG test (hCG 5000単位3日間連続筋注) での testosterone 値は基礎値, 反応値とも正常対照群と同等で, 自験25例の Klinefelter 症候群の平均値より良好な反応を示した (Fig. 3)。LH-RH test (LH-RH 100 μg 静注) では LH, FSH とともに基礎値はやや高く最大反応率は軽度低下しているが, 症例1は注射後30分にピークをもつ正常と同様のパターンであった。しかし症例2は60分でピークを示し, 反応が遅延する傾向にあった。これらの反応は hyperstimulation 状態にある Klinefelter 症候群に比べると, より正常に近い反応であった (Fig. 4)。clomiphene test (clomiphene citrate 50 mg, 14日間連続経口投与) における testosterone, LH, FSH 値は症例1では正常群と同様に負荷後, 増加傾向を示したが, 症例2の gonadotropin 値は Klinefelter 症候群と同じように減少した (Fig. 5)。TRH test

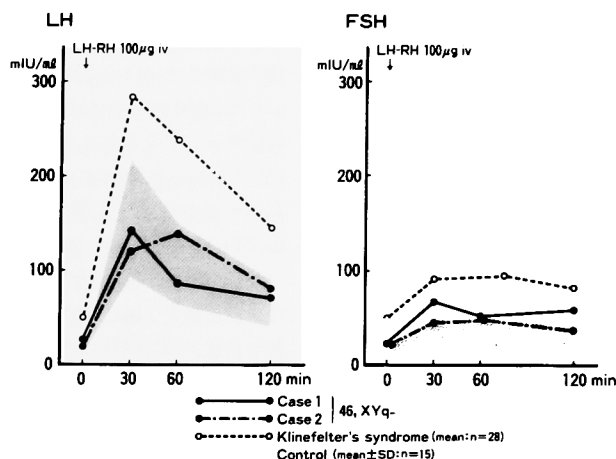


Fig. 4. LH-RH test (LH-RH 100 μg 静注)

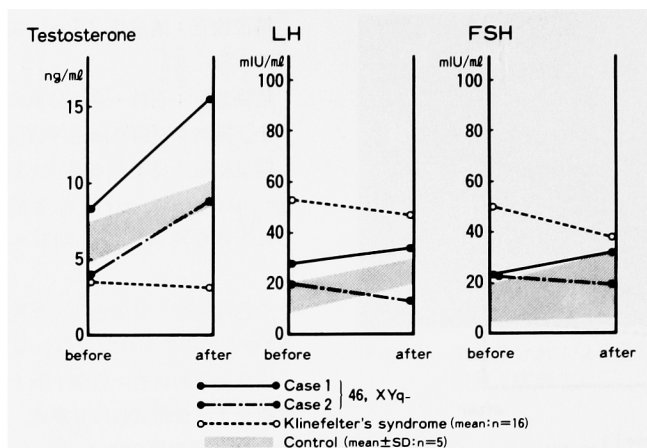


Fig. 5. Clomiphene test (clomiphene citrate 50 mg, 14日間連続経口投与)

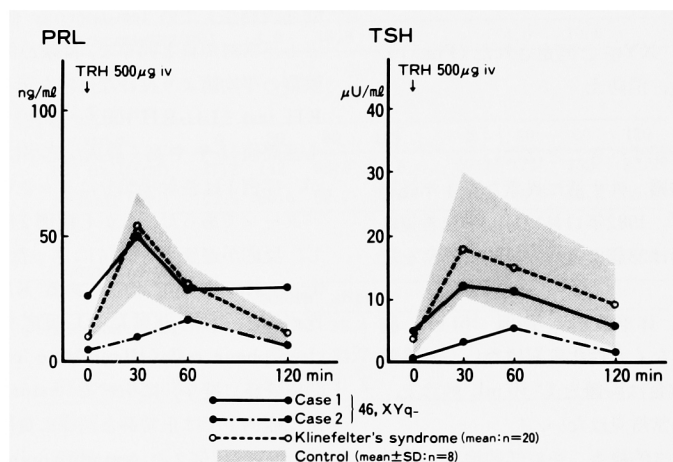


Fig. 6. TRH test (TRH 500 µg 静注)

(TRH 500 µg 静注)では、症例1は TRH, PRLとも正常群, Klinefelter 症候群と同じく負荷30分後にピークをもつ正常反応であったが、症例2では両者ともピークが60分に遅れ、正常群と比べやや低反応であった (Fig. 6).

考 察

染色体構造異常は一般的にまず染色体の切断が起こり、次いで誤った再結合が起こるという二段階を経て発生する²⁾。Y染色体構造異常としては、染色体に切断が生じ、その染色体の一部が失われた欠失: del(Yp), del(Yq), その特殊型として染色体の短腕, 長腕両端に切断が生じ、断端同士が癒合して環状になった環状染色体: r(Y), 2個の染色体間で、一方の染色体の切断端が他方の染色体に付着した転座: t

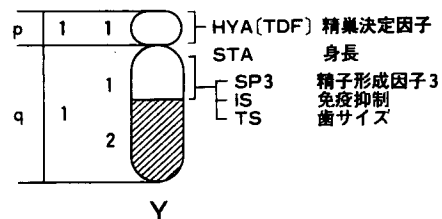
(Y), 転座に由来する変異染色体: der(Y), 染色体の2カ所で切断が起こり、切断点間の染色体部分が180°回転して逆方向に再結合した逆位: inv(Yp+, q-), 両腕の長さが全く等しい中部着糸型の染色体で分染パターンも完全に対称的である同腕染色体: i(Y), 相同染色体間における非対称交換が動原体のきわめて近傍でおこった結果生じた二動原体染色体: dic(Yp), dic(Yq), 染色体の一部が二つ以上重なっている重複: dup(Y), その他、他の染色体に組みこまれた挿入: ins(Y), 付随体: s(Y)などが報告されている。

これらの中で、Y染色体長腕に欠失した46, XYq-は稀な染色体異常で、1961年に Vaharu ら³⁾により第1例が報告されて以来、本邦においては1978年の原田らの報告⁴⁾から自験2例まで8例の報告をみるにす

Table 2. 核型 46,XYq- 本邦報告例

症例	報告者	報告年	年齢	主訴	身長	体重	指極	女性化乳	外性器	第二性徴	知能	精巣	精巣組織	精液所見	表現型	染色体	出生時年齢	父	母
1	原田	1978	48	低身長	138.7	35		-	+	+	+	正常大			男性	46, XYq-	31	25	
2	山田	1979	21	性器発育不良	161			+	+	-	-	矮小	低精子形成 成熟精子は極少		男性	46, XYq-			
3	藤田	1983	11	外陰部奇形	138	32.5		-	+						男性	46, XYq-	25	23	
4	広川	1983	33	不妊	159.5	66	161	-	+	-	-	右 22×13×13 左 22×12×13	小型の精細管が散在 hyalinizationを示す	無精子症	男性	46, XYq-		31	
5	笹川	1983	33	不妊	161	54		-	-	+	-	右 6 ml 左 7 ml	germinal cell aplasia	無精子症	男性	46, XYq-	28	24	
6	堀	1987	30	不妊	170	65						両 4 ml		無精子症	男性	46, XYq-			
7	自験例	1987	28	不妊	153	57	152	-	-	+	-	両 13 ml	spermatogenic arrest	無精子症	男性	46, XYq-	27	21	
8	自験例	1987	32	不妊	160	64	161	-	-	+	-	両 10 ml	spermatogenic arrest	無精子症	男性	46, XYq-			

ぎない (Table 2)⁵⁻⁹⁾。これら8例の初診時年齢は11歳から48歳で表現型はすべて男性。出生時の父の年齢は平均27.8歳, 母の年齢は24.8歳で特に高いものではなかった。主訴は不妊が5例, 低身長, 性器発育不良および外陰部奇形各1例で男性不妊外来で発見されるものが多い。身長は138~170 cmで, 成人7例の平均は157.6 cmであり, 自験31例の Klinefelter 症候群患者の平均に比べ有意に低かった。体重は32.5~66 kg (成人6例の平均 48.5 kg)で, 指極は身長に比して-1~+1.5 cmと類宦官症体型にみられるような延長はみられなかった。女性化乳房は記載のあった5例中1例, 尿道下裂, 陰茎陰囊不完全位置異常などの外性器異常は7例中2例, 第二性徴の遅延が6例中1例, 知能の遅延が6例中1例に認められた。精巣は1例で正常大と報告されているが他は共通して小さく, 組織学的所見でも精細管の硝子化をしめすものから spermatogenic arrest までで, 造精機能障害が明らかであった。このため精液検査を行った5例全例が無精子症であった。外国文献では実子を得た, あるいは精子が認められたとするものもあるが¹⁰⁻¹³⁾, 無精子症であったと報告するものが多い¹⁴⁻¹⁶⁾。内分泌学的には血中 testosterone 値は自験2例を含め正常⁹⁾あるいは低値⁴⁻⁸⁾, gonadotropin は正常⁹⁾, やや高値⁷⁻⁹⁾, 異常高値^{4, 5)}などと報告されている。hCG test で testosterone は正常対照と同じく良好な上昇反応を示し, LH-RH test ではほぼ正常かやや低反応⁹⁾であった。各症例により間脳一下垂体-精巣系は多少の違いはあるが, 精巣機能障害の程度によって, 正常から hypergonadotropic hypogonadism 型へ移行を示すものと考えられた。

Fig. 7. Y染色体の gene map¹⁷⁾

近年, 細胞遺伝学や遺伝子工学の発達にともない, さまざまな遺伝子マッピングの手法によって多くの遺伝子が特定の染色体に帰属されつつある。これによってつくられたヒトの遺伝子地図 (gene map) によると, Y染色体の短腕には H-Y 抗原を支配する遺伝子と考えられている精巣決定因子 (TDF: testis determining factor) が存在し, 一方, 長腕の動原体近傍には spermatogenesis を control する精子形成因子 3 (SP3), また身長 (STA), 免疫抑制 (IS) ならびに歯サイズ (TS) などに関与する因子が局在するといわれている (Fig. 7)^{17, 18)}。本症においては短腕が存在するため精巣が発生し表現型は男性型となるが, 長腕欠失のため, 造精機能障害多くは無精子症, 低身長などの臨床像があらわれてくるものと考えられた。

結 語

男性不妊を主訴とした核型 46, XYq- の2例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 石神斐次, 森 昭, 林 法信, 山本 治, 福井 一郎, 矢田文平, 原 信二, 古玉 宏, 谷村実

- 一, 山口春雷, 西垣定雄, 長久謹三: 精囊腺疾患の診断と治療. 泌尿紀要 9: 528-541, 1963
- 2) 黒木良和: 染色体異常の基本型とそれに基づくおもな症候群. 最新医学 37 増刊号: 159-174, 1982
- 3) Vaharu T, Patton RG, Voorhess ML and Gardner LI: Gonadal dysplasia and enlarged phallus in a girl with 45 chromosomes plus "fragment" Lancet 1: 1351, 1961
- 4) 原田禮子, 石飛和幸, 二宮哲博, 山藤靖展, 原田義道: 微小Y染色体を伴った短軀症の1症例. 内科 41: 348-351, 1978
- 5) 山田清美, 長谷川知子, 岩動孝一郎: 46, XYq-の1症例: Yqヘテロクロマチンの意義について考察. 日人遺会誌 24: 177, 1979
- 6) 藤田幸利, 近藤捷嘉, 平野 学, 亀井義広, 大橋洋三, 松本 茂, 寺尾尚民, 住吉義光, 白石行正: Y染色体長腕部分欠損を認めた尿道下裂兼陰莖陰囊不完全位置異常症の1例. 日泌尿会誌 74: 2154-2158, 1983
- 7) 広川 信, 岩崎 皓, 松下和彦, 朝倉茂夫: 男性不妊外来で診断された46, XYq-の症例について. 日不妊会誌 28: 578, 1983
- 8) 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
- 9) 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: 無精子症における染色体異常の検討. 泌尿紀要 33: 187-192, 1987
- 10) Van Wijck JAM, Tjeldink GAJ and Stolte LAM: Anomalies in the Y chromosome. Lancet 1: 213, 1962
- 11) Muldal S and Ockey CH: Deletion of Y chromosome in a family with muscular dystrophy and hypospadias. Br Med J 5274: 291-294, 1962
- 12) Nakagome Y, Sasaki M, Matsui I, Kawazura M and Fukuyama Y: A mentally retarded boy with a minute Y chromosome. J Pediat 67: 1163-1167, 1965
- 13) Borgaonkar DS, McKusick VA, Herr HM, de los Cobos L and Yodar OC: Constancy of the length of human Y chromosome. Ann Génét 12: 262-264, 1969
- 14) Neu RL, Barlow MJ and Gardner LI: A 46, XYq- male with aspermia. Fertil Steril 24: 811-813, 1973
- 15) Tiepolo L and Zuffardi O: Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Génét 34: 119-124, 1976
- 16) Yunis E, García-Conti FL, de Caballero OMT and Giraldo A: Yq deletion, aspermia, and short stature. Hum Génét 39: 117-122, 1977
- 17) 清水信義: ヒトの遺伝子地図. 最新医学 37 増刊号: 55-70, 1982
- 18) 山田清美: H-Y 抗原と性腺分化. 臨泌 39: 979-988, 1985

(1987年5月18日受付)