

## 男性不妊を主訴とした染色体異常患者の検討

黒田晋之介<sup>1,2</sup>, 湯村 寧<sup>2</sup>, 保田 賢吾<sup>1,2</sup>

山中 弘行<sup>2</sup>, 竹島 徹平<sup>2</sup>, 小林 将貴<sup>2</sup>

加藤 喜健<sup>2</sup>, 岩崎 皓<sup>2</sup>, 野口 和美<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大口東総合病院泌尿器科

<sup>2</sup>横浜市立大学市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科

### CLINICAL INVESTIGATION OF MALE INFERTILE PATIENTS WITH CHROMOSOMAL ANOMALIES

Shinnosuke KURODA<sup>1,2</sup>, Yasushi YUMURA<sup>2</sup>, Kengo YASUDA<sup>1,2</sup>,  
Hiroyuki YAMANAKA<sup>2</sup>, Teppei TAKESHIMA<sup>2</sup>, Masataka KOBAYASHI<sup>2</sup>,  
Yoshitake KATO<sup>2</sup>, Akira IWASAKI<sup>2</sup> and Kazumi NOGUCHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Oguchi Higashi General Hospital

<sup>2</sup>Reproduction Medical Center of Urology, Yokohama City University Medical Center

We investigated 470 male patients who came to the Reproduction Medical Center of Yokohama City University Medical Center complaining of infertility between April 2,000 and August 2013. We analyzed the chromosomes of 90 patients whose sperm concentration was below  $1.0 \times 10^7/\text{ml}$ . Nineteen of the 90 (21.1%) patients showed sex chromosomal anomalies including 12 Klinefelter syndrome (47, XXY or 46, XY/47, XXY), Robertsonian translocation, 2 autosome-autosome translocation, Y-autosome translocation, 46, X with marker chromosome (46, Xmar<sup>+</sup>), XX male and Y chromosome macrodeletion (46, XYq-). While patients with chromosomal abnormalities except XX male or some of 46, XYq- may succeed in reproduction using testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection, we need to inform the patients about the risks of chromosomal abnormalities in the resulting fetus.

(Hinyokika Kiyo 60 : 309-313, 2014)

**Key words :** Male infertility, Chromosomal anomalies, Clinical analysis

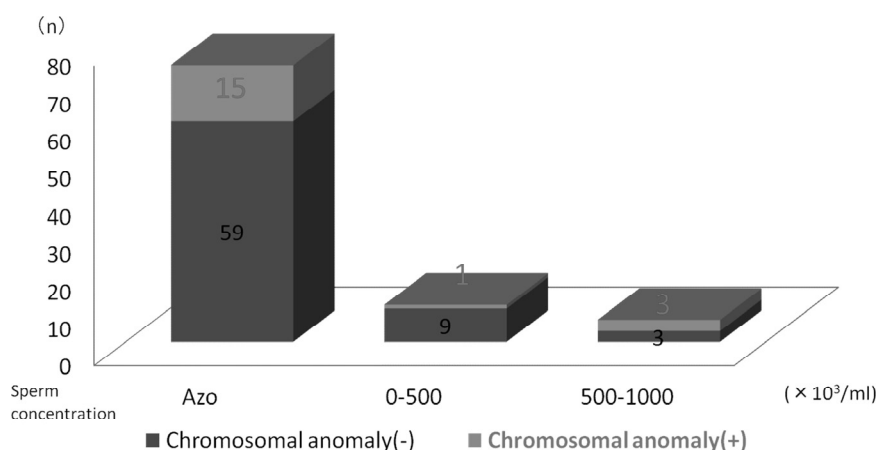
### 緒 言

男性不妊患者における染色体異常の患者の占める割合は約3.6~12.6%といわれている。近年は生殖補助医療 (assisted reproduction technology: ART), とくに testicular sperm extraction (TESE), intracytoplasmic sperm injection (ICSI) の発達によって以前は児を得る

ことが困難であった染色体異常疾患でも児を得る可能性が出てきている。今回われわれは不妊を主訴に当院男性不妊外来を受診し, 染色体異常を呈した患者を集計し臨床的検討を行った。

### 対象および方法

2000年4月から2013年8月までの間, 不妊を主訴に



**Fig. 1.** The number of patients with chromosomal anomalies classified by semen concentration.

横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科（旧泌尿器・腎移植科 男性不妊外来）を受診した患者は470名であった。そのうち無精子症または精子濃度1,000万/ml以下の高度乏精子症を呈していた患者に対しては染色体検査（G band 法，末梢リンパ球72時間培養）を実施し，その中で染色体異常を認めた患者について検査所見，臨床経過などについて検討した。

## 結 果

無精子症または1,000万/ml以下の乏精子症を呈した90例の患者に染色体検査を行い，そのうち染色体異常を認めた患者は19例（21.1%）であった。精液所見別にみた染色体異常患者の割合を Fig. 1 に示す。19例の平均年齢は35.7歳（26～44歳），配偶者の平均年齢は30歳（26～39歳）であった。疾患内訳は，19例のうち12例が Klinefelter 症候群（47, XXY が9例，46, XY/47, XXY が3例）と最多であり，その他 XX male が1例，45, X0/46XYq- のモザイクが1例，Y染色体と思われるマーカー染色体を持つものが1例，常-常染色体転座が2例，ロバートソン型転座が1例，Y-常染色体転座；46, Xt (Y; 12) (q12: p13.3) が1例であった。患者の身体診察・検査所見・臨床経過を Table 1 に示す。

精巣容積は転座の4症例では異常なくモザイク型 Klinefelter 症候群でも1例では両側 20 ml 以上と正常であった。その他の症例はいずれも両側 10 ml 以下であったが，その他明らかな外性器の異常は認めなかった。内分泌検査について，LH・FSH は精巣容積が 10

ml 以下の症例では全例で上昇しており，14 ml 以上と正常範囲の症例ではモザイク型 Klinefelter 症候群の1例を除き上昇を認めなかった。Testosterone は非モザイク型 Klinefelter 症候群の4例，およびマーカー染色体の1例の5例で低下していたが，5例とも明らかな性欲低下などは認めなかった。Microdissection-TESE (Micro-TESE) や精巣生検で3例の精巣組織を採取した。45, X0/46XYq- の症例では精巣生検のみ行ったが，精細管は硝子化が著明で明らかな精祖細胞は見られず，JSC は2であった (Fig. 2A)。Fig. 2B は Micro-TESE で精子を回収しえた 47, XXY の1例であるが，精細管内に少数の gonadal cell, Sertoli cell を認め，Mean Johnsen's score count (JSC) は4であった。Y-常染色体転座の症例では精細管に精子形成は認められないが，少数の精子細胞が見られ JSC は6であった (Fig. 2C)。各々の症例において精巣内精子がある可能性があり，児への伝播リスクなどをお話しした上で挙児を希望された場合には micro-TESE を行った。治療希望されない場合の理由としては，可能性が少ない中で手術をしてまで挙児を希望されない，というケースが多かった。19例中5例（Klinefelter 症候群4例，Y-常染色体転座1例）で micro-TESE を施行し，4例で精子回収することが出来た。うち2例では ICSI にて受精し，現在妊娠中である。他2例は ICSI にて受精したが妊娠には至らなかった。

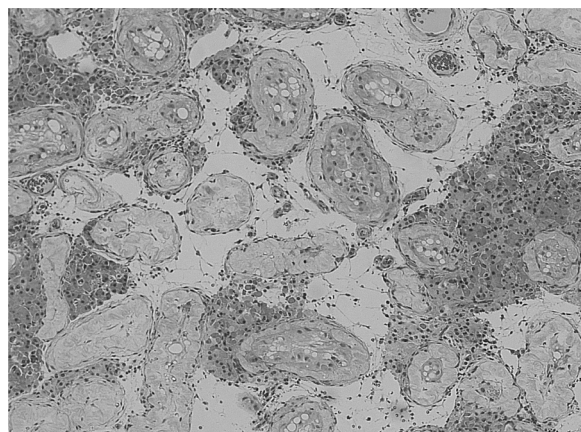
## 考 察

1,000例以上の不妊患者を集計した報告では，不妊患者における染色体異常の割合は3.6～12.6%と言わ

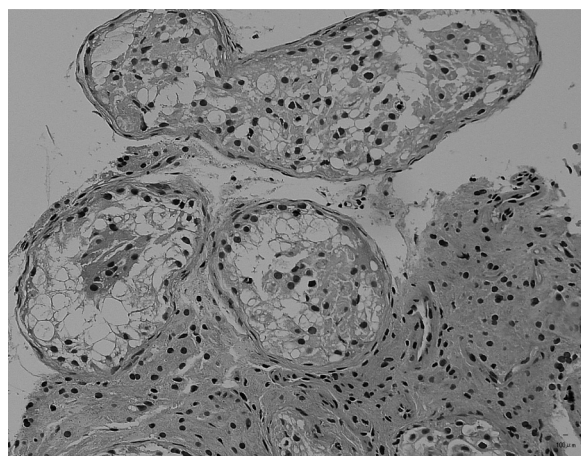
Table 1. Patient characteristics and treatment

| Karyotype                                     | n | Age  | Semen analysis  | Testis volume (ml) |      | Endocrine examination |      |      |      | Treatment                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|---|------|-----------------|--------------------|------|-----------------------|------|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |   |      |                 | R                  | L    | LH                    | FSH  | T    | PRL  |                                                                                                                                                  |
| 47, XXY                                       | 9 | 36.7 | Azo 9例          | 4.86               | 5.14 | 20.3                  | 40.4 | 2.05 | 7.38 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mico-TESE-ICSI 3例 (2例で妊娠中)</li> <li>• Micro-TESE 予定 2例</li> <li>• 治療希望せず 3例</li> <li>• 転医 1例</li> </ul> |
| 46, XY/47, XXY                                | 3 |      | Azo Oligo 2例 1例 | 14.7               | 12.7 | 8.65                  | 16.1 | 3.77 | 13.7 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micro-TESE 精子なし 1例</li> <li>• 治療希望せず 1例</li> <li>• 転医 1例</li> </ul>                                     |
| 45, X0/46, XYq-                               | 1 | 40   | Azo             | 4                  | 4    | 16.3                  | 35.1 | 3.13 | 7.7  | 治療希望せず                                                                                                                                           |
| 45, XYder (13; 14) (q10; q10)                 | 1 | 42   | Oligo           | 20                 | 20   | 0.7                   | 8.5  | 2.4  | 7.2  | 内服加療しながら AIH 施工中                                                                                                                                 |
| 46, Xt (Y; 12) (q12: p13.3)                   | 1 | 40   | Azo             | 15                 | 12   | 4.5                   | 10.5 | 3.35 | 7.8  | Micro-TESE-ICSI                                                                                                                                  |
| 46, XYt (15; 17) (p11.2; q21.3)               | 1 | 38   | Oligo           | 16                 | 14   | 3.5                   | 5.1  | 3.39 | 8.7  | 内服治療中                                                                                                                                            |
| 46, XYt (2; 22) (p16; q11.1)                  | 1 | 31   | Oligo           | 20                 | 20   | 6.5                   | 4.9  | 6.88 | 3.3  | 治療方針検討中                                                                                                                                          |
| 46, Xmar1 + /45, X0/46, X <sub>2</sub> mar2 + | 1 | 42   | Azo             | 20                 | 20   | 6.5                   | 4.9  | 6.88 | 3.3  | 治療方針検討中                                                                                                                                          |
| 46, XX                                        | 1 | 26   | Azo             | 6                  | 5    | 21.2                  | 34.8 | 3.15 | 7.6  | AID                                                                                                                                              |

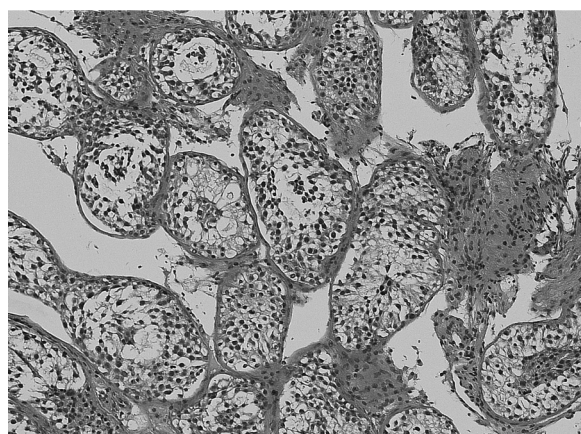
Azo: Azoospermia, Oligo: Oligozoospermia, T: Testosterone, PRL: Prolactin, AID: Artificial insemination by donor.



A



B



C

**Fig. 2.** Testicular histopathological findings of specific cases. A: Seminiferous tubules are remarkably hyalinized in case of 45, XO/46, XYq-. The mean Jonsen's count score (JSC) is 2 (HE stain  $\times 10$ ). B: Only a few gonadal cells and Sertoli cells are confirmed in case of 47, XXY. The mean JSC is 4 (HE stain  $\times 40$ ). C: A few spermatid are confirmed in seminiferous tubules in case of 46, Xxt(Y; 12)(q12: p13.3). The mean JSC is 6 (HE stain  $\times 10$ ).

ルコで12.4%と報告され<sup>5-8)</sup>, 人種や国によって大きな差はないと考えられる. 本施設の染色体異常症例の割合は4.0%であり, これらの報告とほぼ同等であった. またこれは本施設の無精子症または高度乏精子症の患者のうちの21.1%を占めており, 不妊外来において染色体異常は決して稀な疾患ではないと言える. 自験例では両側精巣容積が正常以下, 無精子症で LH, FSH の上昇例も多いが, 精巣容積が正常でホルモン値も正常範囲の症例もあり, 無精子症や高度乏精子症の場合は染色体検査を行う事が必須であると考えられる. 加えて近年は Y 染色体微小欠失の頻度も 6.4~12.8%あり<sup>6-9)</sup>, 男性不妊症患者における染色体・遺伝子検査は重要な検査となった<sup>10)</sup>. ただし, 検査で異常が発見された場合でも治療出来るわけではないことなども含め患者には検査のメリットおよびデメリットをよく説明し理解してもらい, 異常が見つかった場合は児への伝播の可能性などを患者や配偶者に対して説明する必要がある. われわれの施設では染色体・遺伝子異常が見つかった患者には原則的に全例臨床遺伝専門医によるカウンセリングを行っている. 日本人類遺伝学会の遺伝子検査に関するガイドラインでは, 遺伝子検査前に専門的知識・経験をもち, 且つカウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医などによる遺伝カウンセリングを実施すべきであるとされている<sup>11)</sup>. これより理想的には検査を行う症例には検査前に専門医による説明を行うことが望ましいと考えられる.

個々の染色体異常について, 諸家の報告などを参考にして Table 2 にまとめた<sup>12-19)</sup>. 以上まとめると現段階では妊娠例の報告があるかどうかは別として, XX male および一部の Yq- 以外の染色体異常では TESE-ICSI の適応があり, 治療できる可能性がある. 特に Klinefelter 症候群などは micro-TESE によって 50~60% という染色体正常の特発性男性不妊症よりもはるかに良好な精子回収率が報告されており<sup>13,20)</sup>, 適切に診断治療がなされれば妊娠が期待できるため, 見逃さずに診断することが非常に重要と考えられる. Klinefelter 症候群では患者の精子を用いて ART で出生した染色体異常児の割合は正常染色体患者の場合と比較しても高くないことが報告されており<sup>13)</sup>, 科学的な証明はいまだされていないものの一般的には Klinefelter 症候群が次世代に伝播する可能性は従来言われているほど高くないと考えられている<sup>21)</sup>. ロバートソン転座では保因者からの配偶子形成のパターンによって児が正常核型, 均衡型, 不均衡型のいずれかとなる. 不均衡型で 13, 21トリソミー以外は着床に至らないか流産となるが, 習慣流産の場合は着床前診断が行われることもある. また 46, XYq- や 46, Xmar<sup>+</sup> では妊娠例が男児の場合は染色体異常が原則

れている<sup>1-4)</sup>. 海外における頻度も報告がされており, 南インドで7.9%, 香港で8.5%, メキシコで11%, ト



**Table 2.** Clinical feature of chromosomal abnormalities

|             | Klinefelter<br>症候群                                               | XX male                                                            | 46, XYq-                          | 46, X + mar                       | Y-常染色体<br>相互転座                     | Robertson<br>転座                                               | 常-常染色体<br>相互転座                   |
|-------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Karyotype   | 47, XXY など<br>(X: 2 個以上,<br>Y: 1 個以上)                            | 46, XX およ<br>びそのモザイ<br>ク                                           | 46, XYq- お<br>よびそのモザ<br>イク        | 46, X + mar<br>およびそのモ<br>ザイク      | 多様                                 | 45, XY-13, -14<br>+ t (13q: 14q)<br>など                        | 多様                               |
| 頻度          | 1,000-2,000人<br>に1人. 男性不<br>妊症の4-5<br>%. 性染色体<br>異常が原因の<br>中で最多. | 9,000-20,000<br>人に1人. 不妊<br>患者の0.2%・<br>1/3 では SRY<br>が同定できな<br>い. | 無精子症症例<br>の14-20%.                | 不明.                               | 非常に稀. 新<br>生児の0.05%<br>とも報告あ<br>り. | 男性不妊症の<br>0.57%. 染色体<br>異常の中で2番<br>目に多い.                      | 男子新生児の<br>0.93%. 不妊<br>患者の9.93%. |
| 身体所見        | 高身長, やせ<br>型, 精巣萎縮                                               | 低身長, 精巣<br>萎縮                                                      | 低身長, 精巣<br>は正常                    | 半陰陽, もし<br>くは男子型                  | 精巣萎縮を認<br>めることもある                  | 正常が多い                                                         | 正常が多い                            |
| 内分泌学的<br>所見 | LH, FSH 高<br>値テストステ<br>ロン低値                                      | LH, FSH 高<br>値テストステ<br>ロン低値                                        | ほぼ正常                              | FSH 高値                            | 正常が多い                              | 正常が多い                                                         | 正常が多い                            |
| 精液所見        | 無精子症 (モ<br>ザイクでは乏<br>精子症)                                        | 無精子症                                                               | 欠損部位によ<br>るが本邦報告<br>例は全例無精<br>子症  | ほとんどが無<br>精子症                     | ほとんどが無<br>精子症                      | 多くは乏精子症                                                       | 乏精子症-正常                          |
| 治療          | Micro-TESE-<br>ICSI 精子回収<br>率50~60%                              | 有効な治療<br>なし                                                        | 精巣内精子が<br>いれば micro-<br>TESE-ICSI | 精巣内精子が<br>いれば micro-<br>TESE-ICSI | 精巣内精子が<br>いれば micro-<br>TESE-ICSI  | 精液所見により<br>自然妊娠も可能.<br>不均型型児など<br>の児への伝播リ<br>スクについて説<br>明が必要. | 精液所見によ<br>り自然妊娠も<br>可能           |

的に児へ伝播されると考えられる.

このように ART の技術進歩により以前は治療困難であった染色体異常疾患でも妊娠できる可能性が増えてきているが, 児に不妊治療で異常が伝播する可能性もある. また, TESE-ICSI により妊娠した児の染色体異常率は1~12.7%と報告されており<sup>22)</sup>, TESE-ICSI 自体のリスクも無視できない. Gianaroli らは射出精子において異数染色体精子の割合が0.1%であったのに対し TESE で採取した精巣内精子では1.3%と10倍ほど頻度が高いと報告している<sup>23)</sup>. 両親に対しては治療が成功し妊娠に至る可能性があること説明すると同時に, このようなリスクについても十分にインフォームドコンセントを行うことが必須である.

## 結 語

不妊症にて来院し, 染色体異常と診断された19例を経験した. 染色体異常または遺伝子異常があった場合は遺伝子カウンセリングを行い, ART を行う際には児の染色体異常のリスクについても両親に十分な説明が必要である.

## 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, 白井将文: 男性不妊症と染色体異常. *日産婦会誌* **50**: 654-665, 1998
- 3) Pandiyan N and Jequier AM: Mitotic chromosomal anomalies among 1,210 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) Rao KL, Babu KA, Kanakavalli MK, et al.: Prevalence of chromosome defects in azoospermic and oligoasthenoteratozoospermic South Indian infertile men attending an infertility clinic. *Reprod Biomed Online* **10**: 467-472, 2005
- 6) Ng PPY, Tang MHY, Lau ET, et al.: Chromosomal anomalies and Y-microdeletions among Chinese subfertile men in Hong Kong. *Hong Kong Med J* **15**: 31-38, 2009
- 7) Martinez-Garza SG, Gallegos-Rivas MC, Vargas-Maciél M, et al.: Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. *J Androl* **29**: 654-660, 2008
- 8) Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, et al.: A genetic survey of 1,935 Turkish men with severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online* **18**: 465-474, 2009
- 9) Swarna M, Babu SR and Reddy PP: Y chromosome microdeletions in infertile males from Andhra Pradesh, South India. *Genet Test* **8**: 328-335, 2004
- 10) Koh E, Iijima M, Namiki M, et al.: Azoospermia related genes and the detection kit for Y chromosome microdeletion. *J Mammalian Ova Res* **30**: 135-144, 2013
- 11) 日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会, 日本産婦人科学会, ほか: 遺伝子検査に関するガイドライン, 2003
- 12) 栗田 孝, 八竹 直, 奥山明彦, ほか: TEXT 泌尿器科学 第3版, p 399-400, 南山堂, 東京, 2005

- 13) Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A, et al.: Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labeled as infertile in 2009? *Hum reprod* **25**: 588-597, 2010
- 14) Rives N, Joly G, Machy A, et al.: Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47, XXY and 46, XY/47, XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* **6**: 107-112, 2000
- 15) Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, et al.: Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. *Fertil Steril* **74**: 925-929, 2000
- 16) Nielsen J and Rasmussen K: Y/Autosome translocations. *Clin Genet* **9**: 609-617, 1976
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 湯村 寧, 村瀬真理子, 片山佳代, ほか: 男性不妊症を呈した Y 染色体常染色体転座 (46, X, t(Y; 12)(q12; p13.3)) の 1 例, 泌尿紀要 **58**: 307-310, 2012
- 20) 黒田晋之介, 湯村 寧, 渡邊真波, ほか: MD-TESE により精子を回収しえた Klinefelter 症候群の 1 例 泌尿器外科 **24**: 2007-2010, 2011
- 21) 生殖医療ガイドブック2010, 日本生殖医学会編, 第 1 版, p 260, 金原出版, 東京, 2010
- 22) 三春範夫, 大濱鉦三: ART とその応用 不妊症と染色体異常. 産婦の世界 **53**: 244-250, 2001
- 23) Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, et al.: Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod* **20**: 2140-2152, 2005

(Received on January 29, 2014)

(Accepted on March 25, 2014)