

Reifenstein 症候群の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

小松 洋 輔, 友 吉 唯 夫

REIFENSTEIN'S SYNDROME: REPORT OF A CASE

Yōsuke KOMATSU and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. T. Kato, M.D.)*

A 18-year-old man was seen with hypospadias, gynecomastia, postpuberal testicular atrophy and underdeveloped secondary sex characteristics. He was diagnosed as male pseudohermaphroditism known as Reifenstein's syndrome. Laparotomy confirmed no development of the Müllerian duct system. There was dilated prostatic utricle on urethrogram. Cytogenetic and endocrine examinations were nothing particular; namely karyotype of 46 XY, normal urinary excretion of 17 KS, estrogen and gonadotropin. Biopsy of both testes revealed spermatogenic arrest histologically.

はじめに

男性半陰陽は、両側性腺が睾丸でありながら、内性器系の分化発育および外性器の形態が女性型へ偏向しているものと定義することができる。

Jones¹⁾ は男性半陰陽を、大きく二つに分類し、思春期において、二次性徴に女性化が発現する型と男性化する型を区別した。

睾丸性女性化症は、前者の最も典型的な型であるが、やはり二次性徴として女性化乳房をもち、外性器の形態が ambiguous で、正常男性型への移行型ないしは中間型を示すと考えられる症例が存在することが報告されてきた^{2,3)}。

Reifenstein 症候群は、その一つとして、Bowen⁴⁾ が、1947年 Reifenstein⁵⁾ の報告した1家系を含む、3家系にみられた男性半陰陽を一つの症候群としてまとめ、報告したものである。Reifenstein 症候群が疾患単位として、一般に認識されたのは比較的新しく、男性半陰陽における位置づけについては、なお、種々の議論がある。本邦においては、これまで岩動⁶⁾ および大島⁷⁾ の記載がある。

以下に、われわれが経験した Reifenstein 症候群を示す症例を報告する。

症 例

患 者：武○利○ 18才 戸籍上男子。

初 診：1966年5月9日。

主 訴：外性器の異常。

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：患者より聴取した家族構成は Fig. 1 のごとくで、患者は第4子であるが、第1子と第2子および第4子と第5子は、それぞれ双子である。面接のうで確認したものではないが、両親の家系に、患者と同様の異常があるものはいないということである。第5子は消化器系疾患で3才で死亡している。

現病歴：生来、外性器に異常があり、立位で排尿することができなかったが、放置していた。15才ごろに、恥毛の発生をみたが、このころから、両側の乳房が腫大してきたことに気づいた。これまで、射精を経験したことはない。

現 症：身長 167.7 cm, 上肢長 70.5 cm, 体重 54 kg. 体型はどちらかといえば細長型である (Fig. 2)。声音は、やや高い。両側乳房は腫大し、乳房罩下に硬結を触知する。とくに右側の乳房に著しい (Fig. 3)。体毛は乏しく、ひげ、腋毛の発育はない。恥毛は女性型の発毛状態である。陰茎の長さは 4.0 cm で、陰茎陰囊型の尿道下裂である (Fig. 4, 5)。睾丸は右側はほぼ正常大で、陰囊内に下降している。左側は示指頭大で、外鼠径輪近くに挙上しているが、手手的に陰囊内に下降させることが可能である。

一般検査成績：赤血球数 440×10^4 , 血色素量 14.4

g, 白血球数 5,300, 出血時間 6 分 30 秒, 残余窒素 29.5 mg/dl, クレアチニン 0.75 mg/dl, アルカリフォスファターゼ 18.3 K.A. 単位, 酸フォスファターゼ 2.5 単位, GOT 10.0 単位, GPT 6.0 単位, 血清総蛋白 7.6 g/dl, 肝機能 黄疸指数 4, Co 反応 4, Cd 反応 7, チモール混濁反応 1, 硫酸亜鉛 6.

内分泌学的検査 (Table 1): 尿中 17KS, 17OHCS, estrogens, gonadotropins は, いずれも年齢相当の男子として正常である.

Table 1. 内分泌学的検査成績

尿中 17 KS	9.0~11.2 mg/日 (平均 9.8)
尿中 17 OHCS	total 3.70~7.77 mg/日 free 0.22~0.30 mg/日
尿中 estrogen	27 µg/日
尿中 gonadotropins	6 単位/日

細胞遺伝学的検査 (Table 2, Fig. 6): 口腔粘膜細胞の性染色質は陰性である. 末梢リンパ球培養による染色体分析は, 核型 46, XY である.

Table 2. 末梢リンパ球染色体分析

染 色 体 数	44	45	46	47	計
観 察 数	0	2	33	0	35

レ線検査: 尿道造影で, 後部尿道に拡張した, 嚢状の前立腺小室が認められる (Fig. 7). 精嚢腺造影は, 左側のみ造影したが, 主管, 憩室の発育は不良である (Fig. 8).

以上の所見より, 男性半陰陽あるいは真性半陰陽を疑い, 陰茎形成術, 右睾丸固定術, 両側乳房形成術とともに, 内性器検索のため試験開腹術をおこなった. 経腹膜的に, ダグラス窩に達したが, 膀胱後部には, 子宮, 卵管などの Müller 管に由来する内性器の発育を認めなかった. 両側の精管は発育の悪い精嚢腺に移行していた. 両側睾丸, 副睾丸の形態は正常と考えられ, 両側睾丸の生検をおこなった.

睾丸組織学的所見: 右睾丸は管壁が軽度肥厚した精細管よりなり, 一部では精子, 精子細胞まで認められるが, 大部分は精母細胞までの発育しか認められない. 間質には間細胞の増生は著明ではない (Fig. 9). 左側は, さらに造精機能が低下しており, Sertoli 細胞のみからなる精細管がかなり存在する. 間細胞の集塊状の増生はない (Fig. 10). intratubular body を含む精細管が 1 か所に認められる (Fig. 11).

乳腺組織学的所見: 増殖した乳管と, これを取巻く

多量の膠原線維よりなっている (Fig. 12).

治療: testosterone propionate 250 mg を隔週に約 6 カ月間投与した. この間, 二次性徴の発現を期待したが, 著明な効果を認めないまま, 患者のつごうで, 治療を中止している.

考 察

Bowen ら⁴⁾は, 1) 尿道下裂, 2) 思春期後におこる睾丸萎縮, 3) 無精子症 (不妊), 4) 男性化の発現不良ないしは欠如, 5) 女性化乳房, という一連の臨床的特徴をもつ遺伝学的男子を, 1947年に報告した Reifenstein にちなんで, Reifenstein 症候群として報告した (Park ら²⁾は, 歴史的には, Diefenbach 症候群と称すべきであると記載している).

外性器の形態は ambiguous というよりも, むしろ正常男子に近く, 陰茎はかなり発育しており, 正常より, やや劣る程度である. 尿道下裂は常に存在し, その程度は種々で, 軽度のものから, 高度のものまで記載されている^{4,8,9)}.

内性器が検索された例では, いずれも Müller 氏管系の発育は認められていないが, 尿道造影で, 拡大した前立腺小室が存在している^{4,8)}.

男性二次性徴の発現は悪く, 体毛は乏しく, ひげの発育はほとんどない. 恥毛の発毛形態は女性型である^{4,8,9)}.

睾丸は正常より小さく, 停留睾丸である症例も報告されている⁴⁾. 組織学的には管壁の軽い肥厚をともなった造精機能停止型の像を呈し, その程度は種々であるが, 精子まで認められることは少ないといわれる^{4,8,9)}. 間細胞には, 著変がないか, 集簇増生している場合も報告されている⁹⁾.

精液検査のおこなわれた例では無精子症で, 不妊である⁸⁾.

以上の臨床所見のほかに, 本症候群の特徴は思春期に女性化乳房がみられる点である. 多くは形成手術を要する程度のものである. 組織学的には, 結合組織の間質よりなり, 腺性組織は導管であり, 乳腺小葉の形成はないとされている^{4,8)}. 自験例においても, 同様の所見であり, これは Klinefelter 症候群にみられる女性化乳房の所見と類似しているといえる¹⁰⁾.

内分泌学的検査の所見は尿中 17KS, 尿中 estrogen 尿中 17OHCS は男子として正常範囲である^{4,8,9)}. 尿中 testosterone は正常のものと, 上昇がみられた例が報告されている^{4,8,9)}. 尿中 testosterone glucuronide が測定された例では低い傾向を示している⁸⁾.

遺伝学的には, 睾丸性女性化症に類似しており, 核

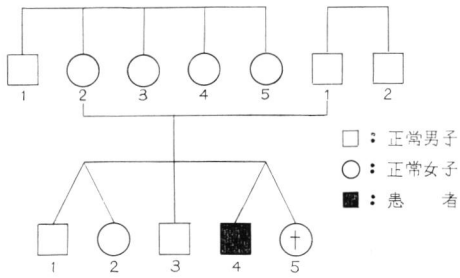


Fig. 1.

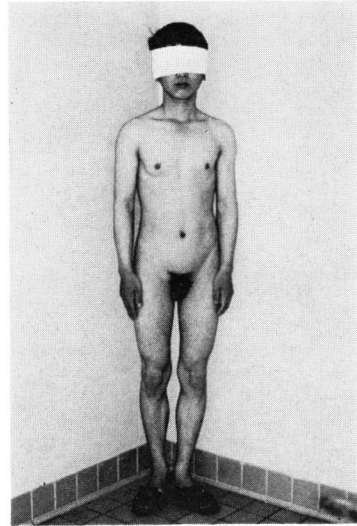


Fig. 2. 全身像

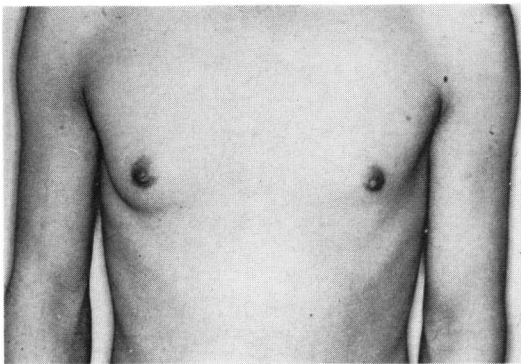


Fig. 3. 女性化乳房

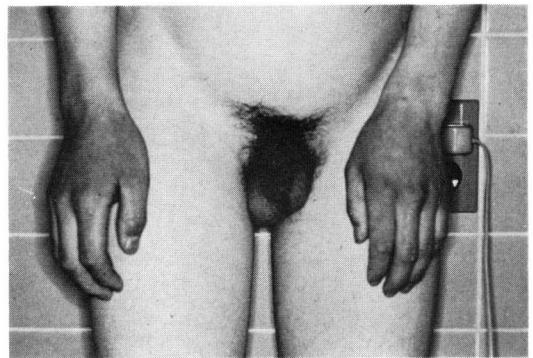


Fig. 4. 外陰部

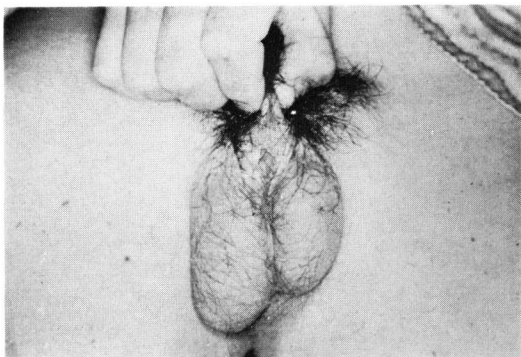


Fig. 5. 陰茎陰囊型尿道下裂



Fig. 6. 46, XY.

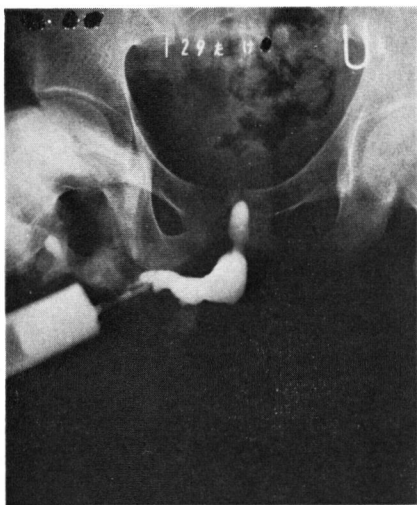


Fig. 7. 拡大した前立腺小室

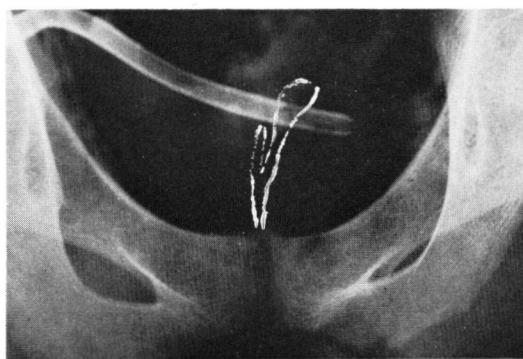


Fig. 8. 左精嚢腺造影

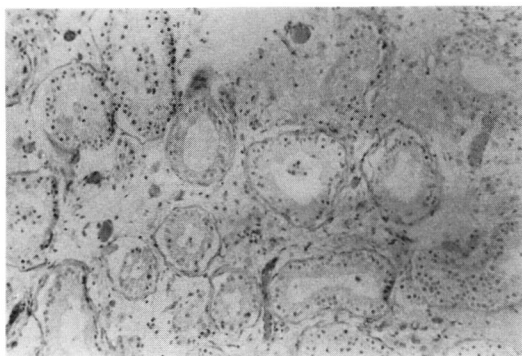


Fig. 9. 右睾丸生検組織

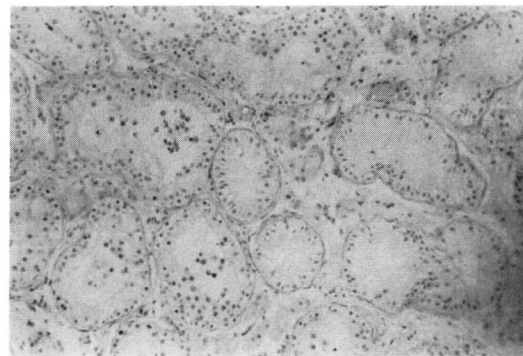


Fig. 10. 左睾丸生検組織

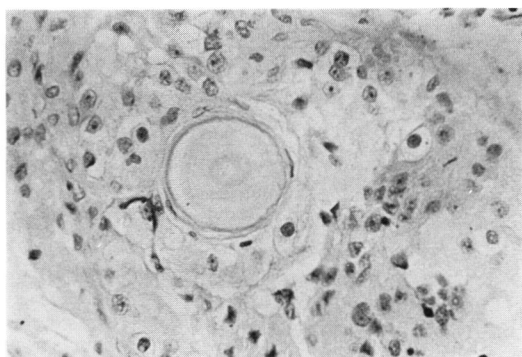


Fig. 11. 左睾丸の intratubular body.

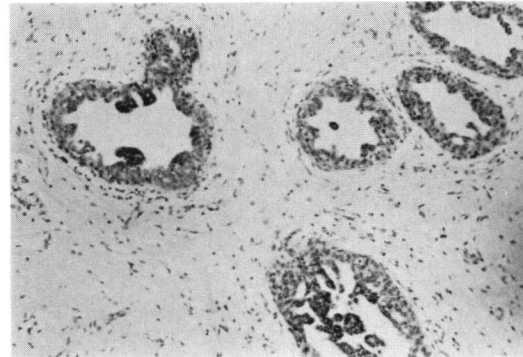


Fig. 12. 女性化乳房組織

型は 46, XY の正常男性型で、濃厚な家族性発生が観察されている⁸⁾。その遺伝形式は正常な母親を通じて、X 染色体性劣性遺伝か、男子に限って表現する常染色体性優性遺伝ではないかと考えられている⁸⁾。

自験例は家系について、じゅうぶんな情報がえられず、家族性発生を明らかにしえなかった。家族性発生を証明しない例では、突然変異による発生も想定されている³⁾。

男性半陰陽の分類は複雑で、性異常の中でも最もむずかしいものとされている。従来、諸家の分類の試みがあるが、内外性器の解剖学的な所見に基づいた分類が主流である。思春期における二次性徴を加味した Jones⁹⁾ の分類は、その代表的なものである。しかるに Federman³⁾ は発生病理面を重視し、男性半陰陽を dysgenetic form と hereditary form の二つに大きく分類した。前者は染色体の異常に基因する性腺の発生異常によるもので、Jones の A 群の 2 a に相当する hernia uteri inguinalis などを含んでいる。hereditary form は睾丸機能に関係する単一遺伝子の欠損のため、男性化に関して、種々の異常が生じたものとし、Jones の B 群の 1 にあたる睾丸性女性化症をはじめ、Jones の分類には、はまらない Reifenstein 症候群を、この中に入れている。なお、Jones の A 群 2 b の混合型性腺異形成は男性半陰陽の範疇より独立させている。また、Jones の A 群 1 に属する男性半陰陽は、Federman は明確に分類していない。このうち、染色体の異常が証明される例は dysgenetic form に属するのであろうが、正常男性型の核型を示すものに対しては、岩動¹¹⁾は、やはり発生病理的見地から simple male hermaphroditism という群の存在を唱えている。

上述のごとく、Federman によれば、Reifenstein 症候群は睾丸性女性化症の系列にはいる hereditary form の男性半陰陽とされ、Lubs ら¹²⁾の症例、Gilbert-Dreyfus¹³⁾ らの症例とともに、正常男子と睾丸性女性化症との間に位置する移行型と考えられている。

一方、Morris ら¹⁴⁾は睾丸性女性化症を陰核の発育度によって、完全型と不完全型に区別し、両者の病因も異なることを示唆した。さらに Park ら²⁾は、Morris らの不完全型に類する 21 家系 60 症例を蒐集し、familial male hermaphroditism with ambiguous external genitalia として、一括、呼称することを提唱し、この中に Reifenstein 症候群を含めている。この群が、家族性に発生し、女性化乳房が発現することを特徴としている点は Federman と同様であるが

familial male hermaphroditism with female external genitalia (睾丸性女性化症) とは対立させ、正常男子への移行型という考え方を示していない。

睾丸性女性化症の病因は標的組織の androgen に対する感受性欠如であることが示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。これに対して、Reifenstein 症候群を含む家族性男性半陰陽の病因は、現在なお明らかではなく、推測の域をでない。睾丸性 androgen の欠乏、標的組織の androgen に対する感受性低下、あるいは、この両者が考えられているが、確証はない³⁾。

ambiguous な外性器については、岩動⁶⁾は外性器原基の androgen 感受性の部分的障害があるとすれば、説明しやすいと述べている。

女性化乳房の発現機構についても不明である。Federman³⁾ は正常男子では、乳腺原基が胎生期において、すでに睾丸の作用で、思春期における刺激因子に対して、過剰に反応しないように調整されているのに対して、家族性男性半陰陽の胎生期睾丸には、このような作用を欠くため、思春期において発育するという説明を加えている。

本症の治療としては、androgen の投与がおこなわれている^{4,8,9)}。男性二次性徴の発現を促進する目的であるが、女性化乳房の減少が報告されているにすぎず、二次性徴の発現に対する効果の記載がない。自験例に対しては、testosterone propionate 250 mg/2 週を約 6 カ月間投与したが、認むべき効果がないまま治療を中断している。

これまで、本邦において、Reifenstein 症候群として、記載されたのは、岩動および大島の例であるが、それ以前におそらく本症の範疇にはいると考えられる症例が、鈴木ら (1961)¹⁵⁾、石田 (1962)¹⁶⁾によって各 1 例、百瀬ら (1965)¹⁷⁾によって、2 例が報告されている。

ま と め

尿道下裂、女性化乳房、思春期後の睾丸萎縮、男性二次性徴の発現不良など、Reifenstein 症候群を呈する 18 才の男性半陰陽の 1 例を報告した。前立腺小室の拡大を認めるほかには、内性器に Müller 氏管系の発育がないことが試験開腹によって確認された。細胞遺伝学的、内分泌学的検査の結果は、これまでの記載に一致し、核型 46, XY, 尿中 17KS, 尿中 estrogen, 尿中 gonadotropins は正常値であった。両側睾丸の組織学的所見は造精機能停止型であった。

稿を終えるにあたり、加藤篤二教授のご校閲を深謝する。染色体検査をしていただいた土井田幸郎博士ならびに田中愛

子嬢に感謝する。本症例の要旨は1973年2月24日京都大学医学部で開催された第64回日本不妊学会関西支部集談会において口演した。

引用文献

- 1) Jones, H. W. Jr.: Encyclopedia of Urology, p. 375, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968.
- 2) Park, I. J. and Jones, H. W. Jr.: Amer. J. Obstet. Gynec., **108**: 1197, 1970.
- 3) Ferderman, D. D.: Abnormal sexual development, p. 104, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1967.
- 4) Bowen, P., Lee, C. S. N., Migen, C. J., Kaplan, N. M., Whalley, P. L., McKusick, V. A. and Reifenstein, E. C. Jr.: Ann. Int. Med., **62**: 252, 1965.
- 5) Reifenstein, E. C. Jr.: Proc. Amer. Fed. Clin. Rec., **3**: 86, 1947.
- 6) 岩動孝一郎：内科，**26**: 251, 1970.
- 7) 大島博幸：最新医学，**25**: 674, 1970.
- 8) Isurugi, K., Sakuma, M., Waku, M., Sekiguchi, T. and Takayasu, H.: J. Urol., **104**: 304, 1970.
- 9) Jones, L. W., Isaacs, H. Jr., Edelbrock, H. and Donnel, G. N.: J. Urol., **104**: 608, 1970.
- 10) 木下健二・横山正夫・熊本悦明：ホと臨，**14**: 881, 1966.
- 11) 岩動孝一郎・佐久間 実・高崎悦司：臨泌，**24**: 1049, 1970.
- 12) Lubs, H. A. Jr., Vilar, O. and Bergenstal, D.: J. Clin. Endocr., **19**: 1110, 1957.
- 13) Gilbert-Dreyfus, S., Alexandre, C. and Belaisch, J.: Ann. Endocr., **18**: 93, 1957.
- 14) Morris, J. M. and Mahesh, V. G.: Amer. J. Obstet. Gynec., **87**: 731, 1963.
- 15) 鈴木三郎・渡辺孝雄・山川昌一・山崎隆治・加藤文彦：日泌尿会誌，**52**: 103, 1961.
- 16) 石田晃二：日泌尿会誌，**53**: 489, 1962.
- 17) 百瀬俊郎・相戸賢二：泌尿紀要，**11**: 777, 1965.

(1973年3月6日受付)