

顕微鏡下精巢内精子回収術 (Microdissection testicular sperm extraction : MD-TESE) により精子を回収し得た Y 染色体常染色体転座の 1 例

湯村 寧, 村瀬真理子, 片山 佳代, 千木野みわ
相澤 佳乃, 黒田晋之介, 野口 和美
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

Y-AUTOSOME TRANSLOCATION ASSOCIATED WITH MALE INFERTILITY: A CASE REPORT

Yasushi YUMURA, Mariko MURASE, Kayo KATAYAMA, Miwa SEGINO,
Yoshino AIZAWA, Shin-no-suke KURODA and Kazumi NOGUCHI
The Department of Reproductive Medicine, Yokohama City University Medical Center

A 40-year-old man was referred to our hospital with a 12-year history of infertility. He was a well-developed male weighing 78 kg with a height of 171 cm. Physical examinations revealed male habitus with normal adult pubic and axillary hair. The penis, epididymides, spermatic cords and prostate were normal. The right testis was about 15 ml in volume and left ne was approximately 12 ml, respectively. Repeated semen analyses showed azoospermia except for only one time when 4 immotile sperm were detected. The plasma levels of lactate hydrogenase, follicle stimulating hormone prolactin and testosterone were within normal limits. Chromosome analysis of peripheral lymphocytes revealed a balanced reciprocal translocation between the short arm of chromosome 12 and the long arm of the Y chromosome (46, X, t (Y; 12) (q12; p13.3)). We performed microdissection testicular sperm extraction and retrieved 11 spermatozoa (10 progressive motile). Seminiferous epithelium showed maturation arrest at the stage of spermatid. Mean Johnsen's score count was 6. The etiology and clinical features of this rare disease were briefly discussed.

(Hinyokika Kiyō 58 : 307-310, 2012)

Key words : Y chromosome, Autosomal translocation, Microdissection testicular sperm extraction : MD-TESE

緒 言

Y 染色体の構造異常には、欠失 del (Y) の他、リング状 r (Y), 腕間逆位 inv (Y), 同腕染色体 i (Y), 転座 t (Y), 重複 dup (Y), 付随体 s (Y), ダイセントリック (二動原体) 染色体 dic (Y) など10種類が挙げられる。このうち Y 染色体の転座は比較的稀であり、病態についても不明な点が多い。今回われわれは無精子症を呈した男子不妊の患者に Y 染色体常染色体転座 46, X, t (Y; 12) (q12; p13.3) の症例を経験した。若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 40歳, 男性
主訴 : 不妊
現病歴 : 12年間の不妊を主訴として近医を受診し、無精子症を指摘され2010年9月当院男子不妊外来を受診した。
既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 妻は39歳, 産婦人科的に異常なし患者の親族で独身者を除いては不妊を訴えたものはいなかった。

理学的所見 : 身長は 171 cm, 体重 78 kg, 二次性徴は正常で, 体毛・恥毛も男子型。精巣は右 15 ml, 左が 12 ml で硬度正常。精管, 精巣上体, 前立腺に異常なし。

臨床検査所見 : 末血・生化学・検尿に異常なし。内分泌学的検査では血中 FSH 10.5 mIU/ml (1.8~13.6), LH 4.5 mIU/ml (1.1~8.8), プロラクチン 7.8 ng/ml (1.5~9.7), 血清テストステロン 3.35 ng/ml (2.7~10.7) と異常はみられなかった。

精液検査 : 3回の検査を行い, 量は 2.0~2.6 ml で1回目のみ全視野に4個の非運動精子を認めたがその後の3回の精液検査では無精子症であった。なお精液の遠心分離は今回施行しなかった。染色体検査 : 末梢リンパ球培養 G band 法にて, 細胞20個において検査を行ったところ, Y 染色体長腕 q12 と12番染色体短腕 p13.3 を切断点とする相互転座を認め (Fig. 1), Y

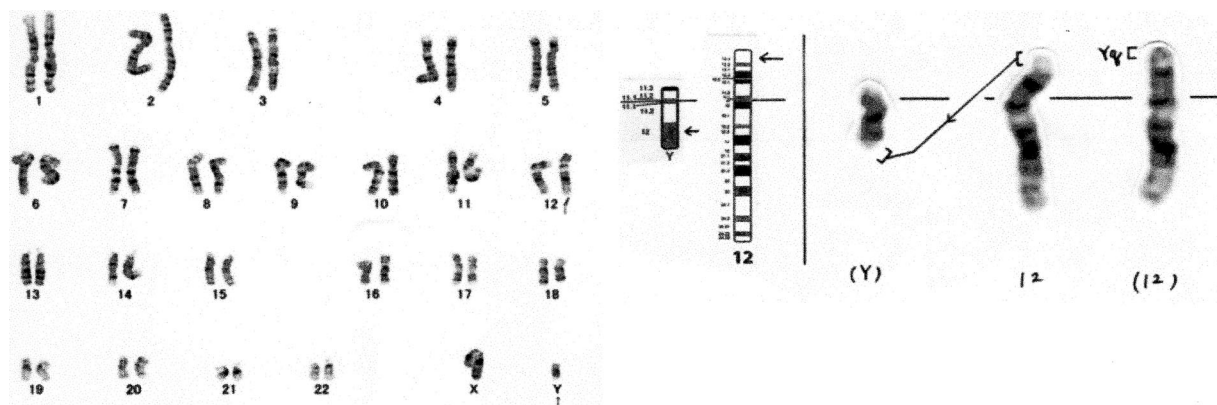


Fig. 1. G banding pattern of peripheral lymphocytes. Arrows indicate the translocated chromosome. Analysis revealed a balanced reciprocal translocation between the short arm of chromosome 12 and the long arm of the Y chromosome (46, X, t (Y; 12) (q12; p13.3)).

染色体と常染色体（12番）の均衡型相互転座 46, X, t (Y; 12) q12; p13.3 の症例と診断した。モザイクは認められなかった。

臨床経過：上記の結果を患者に報告し、今後の方針として、(1) 射出精子を凍結備蓄し卵細胞質内精子注入 (intracytoplasmic sperm injection：以下 ICSI) を行う、(2) 顕微鏡下精巣内精子回収術 (microdissection testicular sperm extraction：以下 MD-TESE) を行い精子を回収し ICSI を行う、という2つの選択肢を提示し患者は精液内に精子がみられることもあるが、濃度も低く運動精子が回収できる可能性も低く、妻も高齢であることから、MD-TESE を行うことに同意した。さらに本疾患では習慣流産症例、児に染色体異常が生じた症例も報告例されていること、児が男児だった場合に父親の遺伝子が伝播し児も不妊症になる可能性も有ることなどを泌尿器科ならびに産婦人科生殖医療専門医より十分な説明を行いこれも同意を得た上で後日 MD-TESE を施行した。

手術所見：精細管は全体的にやや細めであり褐色であった。器質化している部分はなく、やや太い精細管を選択的に採取し11個の精子を回収（うち10個の精子が前進運動性を有していた）、凍結した。後日妻より

11個の卵を採取し、うち10個の卵に ICSI を施行した。6個の卵が受精したが妻は卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) を呈したためすぐに胚移植は行わず、うち4個を全胚凍結している。

病理所見ではいずれの精細管でも少数の spermatid がみられるのみで精子形成は見られず mean Johnsen's score count は6と診断された (Fig. 2)。

考 察

Y染色体の常染色体転座は比較的稀な染色体異常でその頻度は約2,000人に1人とされている¹⁾。均衡型・不均衡型あわせて現在までに140例近くの報告があり、大きく分類すると2つの形がある。1つはY長腕の heterochromatin 部分がアクロセントリック染色体 (末端動原体染色体：13, 14, 15, 21, 22番染色体) の短腕へ転座するもので²⁾、家族性で転座が見られることが多い。転座先は15番染色体短腕が最も多く次いで22番染色体が続く。Y染色体長腕のうち精子形成遺伝子を含めて遺伝情報のないといわれる q12 より下流の heterochromatin 部分が常染色体に転座するため表現型には影響せず、一般的には無症状であり不妊になることもなく、正常変異とされる³⁻⁵⁾。

もう一方は自験例のようなY染色体と常染色体との相互転座である。不妊精査中の染色体分析で発見されることが多く、転座の多くは新生 (de novo) である。不妊を呈する原因としては、①減数分裂時の pachytene 期での対合障害、男性の減数分裂ではX短腕とY短腕は対合し sex vesicle を形成するが、②常染色体の関与が sex vesicle の破綻をきたし、精子形成が障害される、などの理由で不妊となる⁵⁾。

本疾患に関する報告はほとんどが症例報告であるが1994年に Hsu が1971年以降の症例の集計を表にまとめている⁴⁾。それ以降のわれわれが調べた限りの報告を追加した計75例を Table 1, 2 にまとめた。転座先

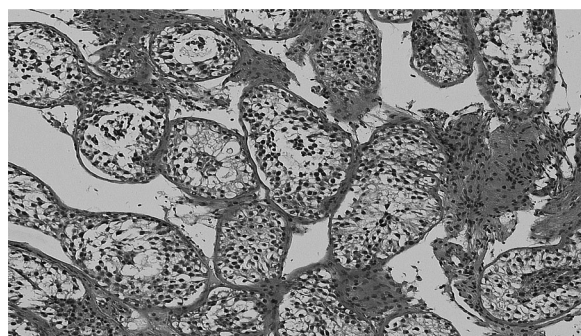


Fig. 2. Histological findings revealed maturation arrest at the stage of spermatid. Mean Johnsen's score count was 6 (HE stain $\times 10$).

Table 1. Patient characteristics according to number of autosomes onto which chromosome Y translocated in the literature

	Balanced	Unbalanced
転座先の染色体		
No. 1	6	0
No. 2	2	0
No. 3	2	0
No. 4	1	0
No. 5	1	2
No. 6	2	1
No. 7	3	0
No. 8	3	1
No. 9	1	1
No. 10	2	2
No. 11	1	0
No. 12	1*	1
No. 13	2	3
No. 14	3	3
No. 15	1	8
No. 16	7	2
No. 17	1	1
No. 18	0	2
No. 19	2	0
No. 20	0	0
No. 21	1	2
No. 22	2	3
Total	44	32
de novo or familial		
de novo	15	18
(記載のあったもののみ)		
Familial	2	3

* present case.

の染色体は20番以外のすべての染色体にみられていた。均衡型44例, 不均衡型が32例であった。12番染色体へのY染色体転座症例は, われわれの調べた限りではHsuの集計内で不均衡型転座症例が1例見られたのみ⁴⁾であり均衡型の転座症例はなかった。

発見契機であるが, 均衡型は成人男性で不妊や男性器の異常を主訴に発見されるものがほとんどであるのに対し, 不均衡型ではY染色体を持ちながら表現形が女性(7例), いわゆる intersex (2例)の症例もあり, 小児期, 新生児期に発見される比率も高い。主訴も不妊よりも停留精巣, 尿道下裂などといった性器・性腺の異常, mental retardation や全身の多発奇形といった症状が多くみられた。また, 児に染色体異常がみられた症例^{6,7)}や, 習慣流産を主訴とする症例⁸⁾もあり, 妊孕性をもっている症例もあるがその児に染色体異常が伝播する危険性も示唆される。

自験例を含め内分泌所見, 精液検査所見, 精巣組織

Table 2. Patient characteristics according to phenotype (gender, age) and chief complication

	Balanced	Unbalanced
患者性別		
Male	43	23
Female	1	7
Intersex	0	2
診断時の成長区分		
Infant	4	5
Child	3	8
Adult	36	16
Unknown	1	3
主訴(重複あり)		
不妊	32	6
習慣流産	0	1
児に染色体異常	3	1
Mental retardation	3	8
性器異常	7	17
先天奇形	1	12
異常なし	1	7

所見まで調査した報告はわれわれの調べた限り14例ありこれらをTable 3にまとめた^{9, 10)}。精液検査はほとんどが無精子症か精子が認められても severe oligospermia であった。内分泌検査所見では血中 FSH は正常または軽度の上昇を呈するものの LH やテストステロンは正常であり, 精巣組織像はいずれも spermatogenic (maturation) arrest による無精子症に近いと思われる。Y染色体欠失症例と同様Y染色体が転座により途中で切断されているものが, 切断部より遠位の染色体も残存していることが重度の造精機能障害を呈さない原因ではないと思われる。

以上より考えると本疾患の治療については maturation arrest 症例に準じて FSH を投与し精液中の精子出現を待つ, MD-TESE を行い回収された精子で ICSI や体外受精といった assisted reproduction technology (ART) を行う方法になると思われる。自験例は MD-TESE により精子を回収し卵との受精に成功した。本症例に MD-TESE を行った報告はわれわれの調べた限りみられず, また今後胚移植を行ってみなければ結果はわからないが, その際に回収された精子の染色体異常の可能性が危惧される。その頻度については Alves らが13番染色体の均衡転座症例で, 射出精液中の精子の85%が染色体構造は正常であったと報告している¹⁾。しかし現実には習慣流産や児に染色体異常があった症例がいることをふまえ, MD-TESE-ICSI を施行する場合, 産まれてくる子供の染色体異常の発生やそれにとまなう流産率の上昇, といった可能性を患者への説明と同意は必須であると思われる。

Table 3. Balanced reciprocal Y-autosome translocation in infertile males; results of semen analyses, hormonal data and histological findings in the literature

Year	Author	Karyotype	Semen analysis	Histology	LH	FSH	T
1 1965	van den Berghe	46, X, t (Yq-; 2p+)	Azoospermia	Degenerative spermatogonia and spermatocytes	N	N	NE
2 1975	Dutrillaux	46, X, t (5; Y) (p15.3; q11)	Azoospermia	Arrest at primary spermatocyte	N	N	NE
3 1976	Laurent	46, X, t (Y; 14) (q11; p11)	Azoospermia	Arrest at secondary spermatocyte	NE	NE	NE
4 1979	Smith	46, X, t (Y; 7) (q12.2; q11.1)	Oligospermia	No spermatogenic maturation	H	H	NE
5 1979	Lopez Piales	46, X, t (Y; 10) (q12; p13)	Azoospermia	Arrest at metaphase I	NE	N	N
6 1981	Gonzales	46, X, t (Y; 3) (q11.2; q12)	Azoospermia	Arrest at pachytene spermatocyte	N	N	N
7 1982	Faed	46, X, t (Y; 16) (q11; q13)	Oligospermia	Parital block spermatid	NE	NE	NE
8 1982	Viguie	46, X, t (Y; 6) (Yp6p; Yq6q)	Azoospermia	Arrest at metaphase I	N	N	N
9 1982	Laurent	46, X, t (Y; 17) (q11.21; q12)	Azoospermia	Arrest at secondary spermatocyte	NE	N	N
10 1985	Abeliovich	46, X, t (Y; 16) (q11; q13)	Azoospermia	Maturation arrest	N	N	N
11 1989	Matsuda	46, X, t (Y; 3) (q12; p21)	Azoospermia	Arrest at secondary spermatocyte	N	N	N
12 1993	Sasagawa	46, X, t (Y; 7) (911.2; p22)	Azoospermia	Arrest at spermatid	N	N	N
13 2008	Gunel	46, X, t (Y; 16) (q12; q13)	Azoospermia	Arrest at primary spermatocyte	N	N	N
14 2011	Our case	46, X, t (Y; 12) (q12; p13.3)	Oligospermia	Arrest at spermatid (JCS6)	N	N	N

N: Normal, H: High level, NE: Not examined.

結 語

不妊を主訴とした 46, X, t (Y; 12) (q12; p13.3) の成人例を経験した。12番染色体への相互転座例として、また MD-TESE を行った症例として初の報告であった。

本論文の要旨は第56回日本生殖医学会総会（横浜）にて発表した。

文 献

- 1) Alves C, Carvalho F, Cremades N, et al.: Unique (Y; 13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet* **10**: 467-474, 2002
- 2) Cohen MM, Frederick RW, Balkin NE, et al.: The identification of Y chromosome translocations following distamycin A treatment. *Clin Genet* **19**: 335-342, 1981
- 3) Alitalo T, Tiihonen J, Hakola P, et al.: Molecular characterization of a Y: 15 translocation segregating in a family. *Hum Genet* **79**: 29-35, 1988
- 4) Hsu LY: Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med*

Genet **53**: 108-140, 1994

- 5) Gunel M, Cavkaytar S, Ceylaner G, et al.: Azoospermia and cryptorchism in a male with a de novo reciprocal t (Y; 16) translocation. *Genet Couns* **19**: 277-280, 2008
- 6) Nikolis J, Ivanovic K and Diklic V: Partial trisomy 13q resulting from a paternal reciprocal Yq: 13q translocation. *J Med Genet* **28**: 425-426, 1991
- 7) Benitez J, Rivera L, Ramos, et al.: Translocation of a supernumerary Y to 15: study of six cases (three males and three females) in three generations. *Hum Genet* **48**: 191-194, 1979
- 8) Tsenghi C, Metaxotou-Stavridaki C, Strataki-Benctou M, et al.: Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* **147**: 463-468, 1976
- 9) Sasagawa I, Nakada T, Adachi Y, et al.: Y-autosome translocation associated azoospermia: case report. *Scand J Urol Nephrol* **27**: 285-288, 1993
- 10) Matsuda T, Hayashi K, Nonomura M, et al.: Azoospermic male with a balanced Y-autosome translocation. *Urol Int* **44**: 43-46, 1989

(Received on January 27, 2012)

(Accepted on March 2, 2012)