身体各部の染色体を検索しえた 混合型性腺形成不全症 の一症例

岐阜大学医学部第三内科

森 昭 裕, 山 北 宜 由, 伊 藤 康 文
安 田 圭 吾, 三 浦 清

A Case of Mixed Gonadal Dysgenesis:
Examined Chromosomes in Various
Parts of the Body

**Akihiro MORI, Noriyoshi YAMAKITA, Yasufumi ITO,
Keigo YASUDA and Kiyoshi MIURA**

The Third Department of Internal Medicine,
Gifu University School of Medicine,
Gifu 500, Japan

We report a 17 year old patient with mixed gonadal dysgenesis (MGD) raised as a female. The patient had undergone amputation of the phallus at 10 months of age and showed short and masculinized characteristics with ambiguous external genitalia. Abdominal exploration revealed a hypoplastic uterus with a fallopian tube and streak gonad on the right side and a poorly developed testis and epididymis with vas deferens on the left side. Following chromosomal analysis, the cultured peripheral lymphocytes and bone marrow cells showed 45,X in karyotype. Although the mosaicism of 45,X/46,X+mar was revealed by both G- and Q-banding methods in the cultured skin fibroblasts and the cells of various gonadal organs examined, the rate of 45,X karyotype was high (77~97%) in the cells of each organ tissue. Endocrine examinations showed plasma testosterone levels to be slightly higher than those of a normal female. The response of plasma testosterone and estradiol to HCG was low. Hypergonadotropic hypogonadism was revealed.

緒 言

1937年 Pich⁸⁾が, 一側の dysgenetic testis と片側の streak gonad の症例を報告して以来, 性腺原基から精巣への分化過程に障害を生じ, 異常内性器を示す mixed gonadal dysgenesis (MGD)¹²⁾は, 本邦でも, 百瀬 (1963)⁵⁾の報告以来, 我々の調べた所では, 1986年までに, 53例報告されている。しかし, 諸臓器の染色体, 各種内分泌腺の機能など十分な検索が行われ, 身体所

見との対比が行われた報告は必ずしも多くない。我々は、身体所見上典型的な MGD を示しておりながら、末梢血、骨髓リンパ球では殆どが 45,X が主体をなした症例を経験したので、本例の内分泌学的検討、内性器細胞染色体成績を併せて、報告する。

症 例

症例：17歳，戸籍上女性。

主訴：原発性無月経。

家族歴：祖父，姉，共に胃癌で死亡。

血族結婚なし。同胞は2人で，父母，同胞に染色体異常を思わせる身体異常所見なし。父親の培養末梢リンパ球染色体は，46,XY であった。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：満期正常産。父50歳，母40歳の時の第2子として出生。生下時体重 3040kg。母親に，本例妊娠中，薬剤服用の既往はない。出生時，陰核肥大があり，生後10か月目に陰核切除術を受けたが，以後特に精査，加療等を受けたことはない。学業成績は比較的良かった。13～14歳頃より声音低音化，男性型体型に気付き，又，初潮を認めないため，昭和61年4月，岐阜大学第三内科受診，昭和61年10月17日入院。

入院時現症 (Fig. 1)：身長 148cm，体重 49kg。四肢，体幹共に筋肉発育は良好で，声は低く男性様。体毛はやや濃かった。恥毛は女性型で，腋毛の発育は不良。乳房発育は全くなく，男性様。外反肘，耳介低位，爪の変形，翼状頸はない。甲状腺触知せず。腹部大動脈部に雑音なく，血圧 120/80mmHg と正常。その他，心，肺，腹部に異常所見はない。

Fig. 1. A case of mixed gonadal dysgenesis (17-year old).

一般検査成績：血液一般検査所見に異常なく，肝，腎機能検査成績，血清電解質にも異常はない。心電図，胸部X線像も正常。骨年齢13～14歳，骨盤は男性様。排泄性腎盂尿管造影でも異常所見なし。

Fig. 2. External genitalia.

外性器所見 (Fig. 2)：著明な陰核切除痕があり，大陰唇は二分陰嚢様を呈していたが，内部に腫瘍は触知しなかった。外尿道口は大きく，膣口は外尿道口の後下方に，小さく，2つ認められ，泌尿器科的に二分膣と確認された。

子宮腔造影 (Fig. 3)：比較的良く発達した膣と共に，発育の悪い子宮が造影され，更にその右側へは卵管像がみられた。又，左側には精管と思われる像が描出された。なお，尿道腔瘻は認められなかった。

内分泌学的検査 (Table. 1)：各種ホルモン基礎値では，血漿 cortisol, aldosterone, progesterone, DHEA, 17α -hydroxyprogesterone, estrogen は，いずれも正常であったが，testosterone は，女性としては高値を示し，男性における値に匹敵した。血漿 T_3 , T_4 は，正常であったが，サイロイド，マイクロゾームテストは共に陽性。その他 Table 1 に示した尿中各種ホルモン値はいずれも正常であった。

内分泌学的負荷検査成績は，以下の通りであった。75gOGTT で耐糖能の低下が認められた。LH-RH (100 μ g) 負荷テストでは，血漿 LH, FSH の基礎値は共に高値を示し，反応も過大。TRH (500 μ g) 負荷テストでは，血漿 TSH, PRL は基礎値，反応性共に正常で，10%L-アルギニン点滴負荷テストにおける血漿 GH も基礎値，反応共に，正常であった。1-24ACTH (250 μ g)，急速静脈内投与による rapid ACTH テスト時の DHEA, 17α -hydroxyprogesterone, cortisol, 11-deoxycortisol, aldosterone などの各ステロイド (Table. 1) は，いずれも基礎値，反応性共に正常であった。デキサメサゾン1日 2mg 6日間投与下での HCG 1日 3000 単位2日間負荷テストでは，血漿 estrogen, testosterone は共に低反応であった。

Fig. 3. Hysterosalpingography.

開腹手術所見：昭和62年3月，開腹手術施行。やや低形成の子宮と，それより左方へ向かって延びた長さ 7cm の精管を認め，その先端部に $1.6 \times 1.5 \times 1.8$ cm 大の，白膜の発育の極めて悪い精巣と，精巣上体が認められた。又，子宮から右方へ向かって，長さ 9cm の卵管と，卵管采近傍に脂肪塊に類似した組織が認められた。精巣，精巣上体，精管と共に，この組織塊および卵管の一部を摘出し，陰形成術を行った。

病理所見：精巣組織所見では，精細管の萎縮が著明で，基底膜は薄く，精細管の中にも精子形成は全く認められず，Sertoli cell のみを持つ精細管が認められた。間質は，疎で，所々に Leidge cell の塊が認められた。一方，右側に認められた脂肪様組織塊は，卵巣の基質に極めて類似した，渦巻き状を呈する線維性組織で，卵胞は，全く認められず，streak gonad と考えられた。

染色体検査成績 (Fig. 4)：術前の末梢リンパ球と骨髓細胞培養成績では，いずれも32個の細胞総てが 45,X の核型。buccal smear では，X-染色質，Y-染色質共に，陰性。術前の皮膚組織培養細胞では，トリプシン前処置による G-banding 法では，右側腹部皮膚で，32個の細胞中30細胞が 45,X，2細胞のみが 46,X+mar，左側皮膚では，31個の細胞中30細胞が，45,X，1細胞が，46,X+mar であった。尚，キナクリンマスタードによる Q-banding 法によっても，marker 染色体の由来は不明であった。

摘出臓器組織の染色体検索成績 (Table 2) では，検索した精管，精巣上体，精巣，streak gonad，卵管組織の培養細胞では，それぞれ割合は異なっていたが，Table 2 に示すように 45,X の割合が多く，これと 45,X+mar のモザイクを呈した。

考 察

MGD は，一側が精巣，他側が streak gonad を基本型とする gonadal dysgenesis であるが，種々の variation があり，又，内分泌学的，細胞染色体についての検討は比較的少ない。MGD における染色体所見は，従来 45,X/46,XY のモザイクを示すものが最も多いとされている。しか

Table 1. Endocrine data

◇ Plasma hormone level:		
cortisol:	18.9 μ g/dl (5.8~21.3),	aldosterone: 6.0 ng/dl (<12),
progesterone:	1.3 ng/ml (0.5~1.52),	DHEA: 3.2 ng/ml (1.2~7.5),
17-OH-prog:	0.2 ng/ml (F: follicular phase 0.2~1.0, M: 0.1~1.0),	estradiol 33.7 pg/ml (F: follicular phase 10~80, M: 10~40),
testosterone	7.3 ng/ml (F: 0.66~1.95, M: 4.2~12.0)	
T ₃ :	131 ng/dl (80~180),	T ₄ : 7.1 μ g/dl (6~12)
◇ thyroid test: 1:40 ² (<10 ²), microsome test: 1:160 ² (<10 ²)		
◇ Urinary hormone excretion:		
17-OHCS:	5.01 mg/day (2.9~9.8),	17-KS: 9.04 mg/day (3.0~8.0),
testosterone:	14.5 μ g/day (F: 7.6~25.7, 24.0~118.6),	pregnanediol 0.16 mg/day (F: follicular phase 0.28~1.42, M: 0.16~0.79),
pregnanetriol	0.43 mg/day (F: follicular phase 0.13~1.30, M: 0.13~1.6).	
◇ 75g-O-GTT:		
Plasma glucose:	103 mg/dl (before) → 206 (peak)	
IRI:	10.7 IU/ml (before) → 86.0 (peak)	
◇ LH-RH test (100 μ g, i.v.)		
LH:	44.2 mIU/ml (before) → 367.1 (peak)	
FSH:	74.3 mIU/ml (before) → 86.0 (peak)	
◇ Rapid ACTH test (1-24 ACTH, 250 μ g, i.v.)		
	0	90 min.
DHEA (ng/ml)	3.2	7.0
17-OH-prog (ng/ml)	0.2	1.6
cortisol (μ g/dl)	15.0	38.7
11-deoxycortisol (ng/ml)	0.35	2.25
aldosterone (ng/ml)	6.0	14.2
◇ Arginine infusion test (10 % l-arginine, 0.5 g/kg, B.W.)		
HGH:	< 1.5 ng/ml (before) → 36.3 (peak)	
◇ TRH test (500 μ g, i.v.)		
TSH:	2.5 μ g/ml (before) → 18.3 (peak)	
PRL:	10.1 ng/ml (before) → 116.4 (peak)	
◇ HCG test (daily 3,000 U HCG for 2 days under dexamethasone treatment)		
Testosterone:	460 ng/dl (before) → 500 (peak)	

(): normal range, F: female, M: male

し、本例は、身体所見、特に内性器所見からいえば、45,X/46,XY を示す例と明瞭な差があるとは思われなかったが、末梢血培養リンパ球や培養骨髓細胞の検索では、45,X であった。本症の染色体検索に際しては、可及的多数の組織で行われるべきである¹³⁾、といわれ、組織における染色体構成は、精巣側では、46,XY cell line, streak gonad 側では、45,X cell line と異なっている場合があるとの指摘もなされている¹⁷⁾。しかし、本例の場合には、1) 左精管、左精巣上体、右卵管、右 streak gonad の染色体分析結果は、いずれの組織も、比率の違いはあったものの、45,X の占める比率が、77~97% と高く、45,X/46,X+mar のモザイクであった。又、2) この核型検索結果では、内性器所見でみられたような有意な左右差はなかった。即ち、精巣側組織では、46,XY cell line, streak gonad 側組織は 45,X cell line である、とは必ずしも限らなかった。本例と類似して、末梢血白血球だけでなく、皮膚組織培養細胞においても、45,X の核型しか認められなかった

MGD の報告もある⁶⁾。以上から, MGD では, 染色体の種類によって病像や, 内性器の状態が主として決定されるとは限らないと考えられる。本例の, 末梢血リンパ球, 骨髓細胞の総てが 45,X の核型を示したことは, 本症と Turner 症候群とのかかわりを知るうえで, 興味深い。MGD でも 45,X cell line を有する症例の多くで Turner's stigmata を示したとする報告がある¹⁴⁾。しかし, 本症では身体的に Turner's stigmata を示す外反肘, 翼状頸等の所見は少なかった。ただ, 本例は, 短軀で, 耐糖能異常が認められ, サイロイド, マイクロゾームテストが共に陽性であったが, これらは, Turner 症候群でも, しばしば認められることである²⁾¹⁵⁾。45,X を有する MGD 例の殆どが短軀⁴⁾であり, 又, Turner 症候群だけでなく XX および XY gonadal dysgenesis でも, 耐糖能異常が認められたとする報告もある¹⁶⁾。従って, これらの成績は, Turner 症候群だけでなく, 他の型の gonadal dysgenesis にもありうる症例である可能性がある。

H-Y 抗原は, 第一性決定の最も重要な因子の一つといわれてきたが, 最近では精巣決定因子ではなく¹¹⁾, 精子形成能に関与している可能性がある指摘されている¹⁾。本例では H-Y 抗原は測定されていないが, 本邦報告例中, 末梢血培養リンパ球で, 45,X/46,XY のモザイクを示した MGD で, 末梢リンパ球の H-Y 抗原量が, 正常男女の中間値を示した例⁹⁾があり, 一方, 末梢血リンパ球の染色体が, 45,X で, H-Y 抗原が陰性であった MGD⁶⁾の報告もあり, 一定していない。本症の内性器発育における精巣決定因子や H-Y 抗原の関与については, 今後の検討が必要と思われる。

Fig. 4. Chromosomal analysis of the skin fibroblast.
legends: right panel, G-banding method. left panel, Q-banding method.

Table 2. Karyotypes of the genital organs (G-banding method)

	number of total fibroblasts examined	45,X (%)	46,X+mar (%)
Vas deferens	31	30 (97)	1 (3)
Epididymis	25	20 (80)	5 (20)
Testis	26	20 (77)	6 (23)
Sreak gonad	23	20 (87)	3 (13)
Fallopian tube	24	20 (83)	4 (17)

検討された思春期以後の本邦 MGD 例³⁾¹⁰⁾¹⁴⁾では、血漿 testosterone 値は、HCG に対する反応は抑制されており、本例での、hypergonadotropic hypogonadism な検査所見は、性腺の未発達という病理学的特徴をよく反映していた。

泌尿器科学的検索、並びに手術につき、岐阜大学泌尿器科、栗山 学先生、札幌医科大学泌尿器科、熊本悦明先生、斉藤誠一先生に多大なる御協力を戴いた。心よりお礼申し上げます。尚、本症例の検索の一部は、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」及び「間脳下垂体異常症」調査研究班の研究助成金によった。

文 献

- 1) Burgoyne, P.S., Levy, E.R., and McLaren, A.: Spermatogenic failure in male mice lacking H-Y antigen. *Nature*, 320: 170-172, 1986.
- 2) Forbes, A.P. and Engel, E.: The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relative. *Metabolism*, 12: 428-433, 1963.
- 3) 居原 健, 金武 洋, 中野信伍, 斉藤 泰, 近藤 厚, 津田暢夫, 朝長 優, 石丸忠彦: Mixed Gonadal Dysgenesis (混合型性腺形成不全症)の2例, 泌尿紀要, 25: 589-599, 1980.
- 4) 木川源則: 生殖腺形成不全症。医のあゆみ, 117: H6-H72, 1981.
- 5) 百瀬剛一, 島崎 淳, 片山 喬: Turner 氏症候群を伴える男性仮性半陰陽の一例。日不妊学会誌 (抄録), 7: 85, 1962.
- 6) 仲地研吾, 谷風三郎, 玉木健雄, 伊東 宏: 45, X, H-Y 抗原陰性の MGD の一例。臨泌, 38: 349-351, 1984.
- 7) Ohno, S., Nagai, Y., Ciccarese, S. and Iwata, H.: Testis-organizing H-Y antigen and the primary sex-determining mechanism of mammals. *Recent Progress Hormone Research*, 35: 449-476, 1979.
- 8) Pich, G.: Ein Beitrag zur Kenntnis des glandulären Hermaphroditismus (Intersexualität mit gynandro morphem Einschlag). *Beitr. Path. Anat.*, 100: 460-505, 1937.
- 9) 佐藤和宏, 近田襲一郎, 目時利林也: Mixed Gonadal Dysgenesis の一例 (付, H-Y 抗原の測定)。西日泌尿 42: 613-618, 1980.
- 10) 妹尾博行, 並木幹夫, 奥山明彦, 大西俊造: Gonadoblastoma を合併した混合型性腺形成不全症の一例。西日泌 47: 171-178, 1985.
- 11) Simpson, E., Chadler, P., Goulmy, E., Distèche, C.M., Ferguson-Smith, M.A., and Page, D.C.: Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determining human Y chromosome. *Nature*, 326: 876-878, 1987.
- 12) Sohval, A.R.: Hermaphroditism with "A typical" or "Mixed" gonadal dysgenesis. *Am. J. Med.*, 36: 281-292, 1964.
- 13) 高井修道, 森田茂豊, 島村昭吾, 疋田政博: 性染色体構成異常症例。札幌医誌, 26: 226-244, 1964.
- 14) 高安久雄, 福谷恵子, 石田 肇, 岩動孝一郎, 木下健二: Mixed Gonadal Dysgenesis (混合型性腺形成不全症)の7例。日泌尿会誌, 68: 1072-1083, 1977.
- 15) Vallotton, M.B. and Forbes, A.P.: Autoimmunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1: 648-651, 1967.
- 16) Von Campenbom, J. and Rasie, E.: Carbohydrate tolerance in gonadal dysgenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135: 863-875, 1979.
- 17) Záh, W., Kalderon, A.E. and Tucci, J.R.: Mixed gonadal dysgenesis: A case report and review of the world literature. *Acta Endocrinol. (Supp.)*, 197: 3-39, 1975.

(受付日: '88.11.9)