性染色体モザイク症の臨床的検討

—内分泌動態と性腺の Glutathion S-transferase の組織化学—

北海道大学泌尿器科学教室

野々村克也 小山 敏樹 豊田 健一 浅野 嘉文
後藤 敏明 富樫 正樹 小柳 知彦

釧路労災病院泌尿器科

足 立 祐 二

北海道大学小児科学教室

藤 枝 憲 二

A STUDY ON SEX CHROMOSOME MOSAICISM

—Endocrinological and Immunohistochemical Findings with Glutathion S-Transferase in the Gonads—

Katsuya Nonomura, Toshiki Koyama, Kenichi Toyota, Yoshifumi Asano, Toshiaki Gotoh,
Masaki Togashi and Tomohiko Koyanagi

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

Yuuji Adachi

Department of Urology, Kushiro-Roisai Hospital

Kenji Fujieda

Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

In order to clarify the clinical aspects of sex chromosomal mosaicism, we evaluated the karyotypes, the anatomy of external genitalia and internal ductal system, the pituitary-gonadal function, and the histopathology of the gonads by immuno-staining for glutathion S-transferase (GST) in 5 patients who had been all raised as female.

Three patients have the 45, X/46, XY_q- karyotype in the initial lymphocyte culture or the subsequent culture of skin fibroblasts. Another two karyotypes were 45, X/46, XY_q-/47, XY_q-, Y_q- and 45, X/46, X_{dic}Y. Thus, Y chromosome of all patients retained short arms in which the testis determining factor is encoded.

Three prepubertal patients were referred to us for their ambiguous external genitalia and two postpubertal patients were for the short statures. Although the vaginal orifice was separated from the urethral meatus in all of them, the phallic enlargement was noted in 4 patients and the posterior labial fusion in 2 patients. The oldest patient had a normal female appearance of external genitalia except the vaginal septum.

Serum gonadotrophin (GnH) levels were basically high in the postpubertal patients and the responses of GnH to LH-RH were significantly increased in the prepubertal patients. Serum testosterone levels to hCG stimulation ranged from no response to low normal response.

All patients underwent the exploratory laparotomy together with the feminizing genitoplasty. The gonads in 3 patients, diagnosed as mixed gonadal dysgenesis (MGD), consisted of a unilateral testis and a contralateral streak gonad. Two patients had variants, including one with bilateral dysgenetic testis and another with bilateral streak gonads. Development of müllerian structures, a fallopian tube and uterus, was recognized in all of associated gonads. Epididymal tissue as wolffian structure was recognized in 2 of 5 testes and in 2 of 5 streak gonads. Histopathological examination of

gonads, especially by the immunostaining for GST, revealed various extents of gonadal dysgenesis. The testicular tissue in prepubertal patients, composed of positive immunostained immature seminiferous tubules and the sparsely distributed interstitial Leydig cells, resembled that in the cryptorchid in prepubertal boys. Postpubertally Leydig cells, which were few in the absolute number, became hyperplastic and the deterioration of seminiferous tubules were in progress. The positive staining for GST in some cell lumps suggested the existence of ovarian granulosa cells in the streak gonad.

In MGD and its variants with sex chromosomal mosaicism, the dysgenetic variation of primordial germ cells is mainly resulted from the disarrangement of sex chromosomal constitution including testis determining factor and mosaicism, and this primary gonadal dysgenesis with its deficient müllerian inhibition and androgen production makes the ambiguous external genitalia and the various degrees of wolffian development without the suppression of müllerian development. Though the positive increase of serum testosterone to hCG stimulation implies the existence of testicular tissue, no change of serum testosterone to hCG stimulation does not contradict the testicular element. These dysgenetic gonads are further going to be deteriorated in accordance with high GnH stimulation.

Key words: sex chromosomal mosaicism

要旨: 全例女子として養育された性染色体モザイク症 5 例の染色体分析・臨床所見・内分泌動態・内性器所見および性腺の glutathion S-transferase (GST) の組織化学所見につき検討した。1) 染色体検査は 3 例が 45, X/46, XYq⁻, 他 2 例は 45, X/46, XYq⁻/47, XYq⁻Yq⁻ と 45, X/46, XdicY であった。2) 外陰は 4 例で陰核肥大・陰唇癒合などの男女中間型を示し, 1 例は腔中隔以外正常女性型を示した。3) 血清 LH, FSH は思春期前期において LH-RH に過剰反応を示し, 思春期以降は基礎値も上昇した。テストステロンは hCG 刺激により無反応から低反応で, 全体として原発性性腺機能障害のパターンを示した。4) 性腺については一側のみ精巣組織を有する混合性性腺形成不全症 3 例, 両側精巣 1 例, 両側 streak gonad 1 例であった。内性器では全例に子宮, 両側卵管を認め, 副睾丸組織は 5 精巣中 2 性腺, 5 streak gonad 中 2 性腺に付属していた。5) GST の組織化学による性腺の検討では思春期前期の精巣は同時期の停留睾丸と同様の所見を示し, 思春期以降は Leydig 細胞の過形成とともに精細管の変性・破壊像がみられた。streak gonad には卵巢顆粒膜細胞様の集落がみられた。性染色体モザイク症の疾患群は, その性染色体異常により原始生殖腺の分化異常が生じ, さらに内外性器の発育異常として表現される。この形成不全となった性腺は思春期以降, ゴナドトロピン刺激によりますます異形成の程度が進行するものと考えられる。

キーワード: 性染色体モザイク症, 性腺形成不全症

I. 緒 言

性分化異常症は性染色体異常により引き起こされる事多い生殖腺分化異常の二つの仮性半陰陽に大別される¹⁾が, 性染色体モザイク症はその性染色体の構成・比率・構造によりさまざまな表現型となり, 一括して論じること無理がある。しかし, XO/XY で一側が形成不全精巣・他側が streak gonad を示す混合性性腺形成不全症 (MGD: Mixed Gonadal Dysgenesis) は真性半陰陽・男性仮性半陰陽・gonadal dysgenesis の間に分類される疾患として, その近縁疾患とともにある程度, 共通の臨床像を示すことが知られている²⁾³⁾。今回, 我々が経験した Y 染色体を有する性染色体モザイク症例の臨床像, 内分泌動態をまとめるとともに, Glutathion S-transferase (以下 GST と略す) の PAP

染色を用いて性腺の組織学的検討を行ない, 若干の知見を得たので, 文献の考察を加え報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

昭和56年4月から昭和61年3月迄の5年間に Y 染色体を有する性染色体モザイク症 5 例を経験した。その初診時の年齢・戸籍上の性・染色体検査・外性器所見を表 1 に示す。症例 1 は, 年齢・診断・外陰所見に鑑み女子として養育することとし, 戸籍上の性を変えた。したがって, すべての症例が両側性腺および子宮以外の内性器を摘除され, 女子として養育されている。

2. 染色体検査

培養されたリンパ球や皮膚繊維芽細胞を用いて行なわれ, Y 染色質の検査として Quinacrine 染色 (Q 分染

法)を行なった。

3. 内分泌機能検査

他の性分化異常症との鑑別の為、尿中17-OHCS・17-KS・血清17-hydroxyprogesterone・PRA等のスクリーニングを行なった後、LH-RHテストとhCG刺激テストを性腺摘出前に行なった。LH-RHテストはLH-RH(第1製薬)2 μ g/kg iv前後の血清FSH, LHを、hCG刺激テストはhCG(帝国臓器)4,000IU/m² im $\times$ 3days前後の血清テストステロン(以下Tと略す)値をそれぞれRIA法にて測定した⁴⁾。

4. 組織学的検査

対象の5例より得られた性腺および内性器を10%ホルマリンにて固定した組織を用い検討した。性腺ではHematoxilin-eosin(HE)染色とともに抗GST抗体を用いてPeroxidase-antiperoxidase(PAP)法による組織化学染色を行なった。すなわち、ヒト腎由来のGSTに対する抗体を用いて、Sternbergerの方法に準拠したIndirect immunoperoxidase sandwich methodで行なった⁵⁾⁶⁾。

III. 結 果

個々の症例の概要を表1, 2に示す。

1. 染色体検査

分染法により全例でY染色体の構造異常がみられ、内訳は長腕欠失4例、動原体の重複1例であった。Case 2では末梢血リンパ球で10/10が46, XYq⁻であったが、肘部より得られた皮膚繊維芽細胞では45, Xが22/47で、46, XYq⁻が25/47モザイクを示した。他の4

例は末梢血リンパ球でモザイクを示した。

2. 理学のおよび手術所見

初診の際、幼児では外性器異常、思春期前後の症例は低身長を主訴としており、合併症として、腎の回転異常・馬蹄鉄腎が3例にみられた(表1)。

外陰所見は、男子尿道下裂にHemi-scrotumを伴うもの、陰核肥大を伴うもの、腔中隔を除き正常女子と変わらないもの迄variationがみられた(図1)。

性腺はすべて腹腔内に認められ、一側が精巣で他側がstreak gonadである典型的MGDが2例(Case 1, 3)、一側が精巣で他側の極く一部分に精巣組織の認められた。いわゆるDysgenetic male pseudohermaphroditism(以下DMHと略す)⁷⁾が1例(豊田らが報告⁸⁾)、両側ともstreak gonadで精巣組織の全くみられなかったもの、および一側の一部に僅かに認められたものが各々1例みられた。

内性器は精巣組織をもつ5性腺中、副睾丸あるいは精管等のウォルフ氏管由来の組織が2性腺で認められた。streak gonadと診断された5性腺中2性腺でもウォルフ氏管由来の組織が認められた。一方、ミューラー氏管由来とされる卵管および子宮は所属性腺の精巣組織の有無に関わらず全例に認められた。図2はCase 1の術中写真である。右側は精巣と副睾丸組織を有するが、卵管も同時に存在する。左側はstreak gonadと卵管のみで、左右の卵管は正中の子宮へとつながっている。

3. 内分泌学的検査(表2)

表1 Patient Summary

Case No.	Age	Sex	Karyotype	External Genitalia	Gonads	Operation	Associated Anomalies
1.	11M.	M $\rightarrow$ F	45, X/46, XYq ⁻ /47, XYq ⁻ Yq ⁻	hypospadiac phallus rt. inguinal hernias	rt. inguinal testis lt. streak	gonadectomy clitoplasty vaginoplasty herniorrhaphy	short stature
2.	3yr.	F	45, X/46, XYq ⁻	clitomegaly	rt. abdominal testis lt. streak + testis	gonadectomy clitoplasty	horseshoe kidney impaired hearing
3.	5yr.	F	45, X/46, X _{dic} Y	clitomegaly	rt. abdominal testis lt. streak	gonadectomy clitoplasty	rt. malrotated kidney pylorstenosis
4.	10yr.	F	45, X/46, XYq ⁻	clitomegaly posterior labial fusion	rt. streak lt. streak + testis	gonadectomy clitoplasty vaginoplasty	short stature
5.	16yr.	F	45, X/46, XYq ⁻	septum of vagina	rt. streak lt. streak	gonadectomy resection of vaginal septum	short stature horseshoe kidney webbed neck

表2 Gonadal morphorogy and endocrine function

Case No.	Gonad	〈GST staining〉		Internal genitalia		GnH ³⁾ (mIU/ml) in LH-RH				T ⁴⁾ (ng/dl) in hCG	
		Leydig cells	Seminiferous tubules			FSH		LH			
				(M) ¹⁾	(W) ²⁾	basal	max	basal	max	basal	max
1.	R. testis	+	stained	+	+	19.5	60.0	15.4	94.5	53.0	247.0
	L. streak	—	—	+	—						
2.	R. testis	≠ ⁵⁾	not stained	+	—	8.1	56.5	8.9	54.4	12.0	160.0
	L. streak	≠	not stained	+	—						
3.	R. testis	+	stained	+	+	3.0	—	3.7	—	19.3	61.3
	L. streak	—	—	+	+						
4.	R. streak	—	—	+	—	199.0	311.0	199.0	1461.0	40.1	36.0
	L. streak	≠	not stained	+	—						
5.	R. streak	—	—	+	+	132.0	164.0	170.0	542.0	—	—
	L. streak	—	—	+	—						

¹⁾ M : müllerian structure, ²⁾ W ; wolffian structure, ³⁾ GnH ; gonadotophin ⁴⁾ T ; testosterone,
⁵⁾ ≠ ; hyperplastic than +

図1 Variation of the external genitalia in sex chromosomal mosaicism. A. Case 1: Hypospadiac phallus. A migratory scrotal content and inguinal hernia sac in right hemiscrotum. B. Case 4: Clitomegaly and posterior labial fusion (arrow). C. Case 5: Completely feminizing external genitalia with vaginal septum (open arrow).

尿中 17-OHCS・17-KS, 血法 17-hydroxyprogesterone, PRA は全例異常を認めなかった。血清 FSH, LH は思春期を迎える年齢に達したと思われる Case 4, 5 では基礎値が上昇しており, 思春期前期の症例では LH-RH テストで FSH, LH 共に過剰反応を示した。hCG 刺激に対する T 値は Case 1, 2 では有意の上昇を示し, Case 4 では全く上昇がみられなかった。Case 5 では外陰所見, 血清 LH の値より精巣組織の存在は考え難く, すでにエストロゲン投与を開始していた

事もあり, hCG 刺激テストを施行していない。

4. 性腺の組織学的検査

従来の HE 染色は, 精巣組織の有無, 精細管の成熟度・硝子化・変性などの判定がある程度可能であったが, 抗 GST 抗体による PAP 染色を用いて, 特に Leydig 細胞と精細管の成熟性という面に注目して評価した。この GST の組織染色は, 正常成人の精巣では染色されない精細管の間に染色される Leydig 細胞が分布する像となる (図 3A) 一方, 思春期前の停留睾丸

図2 Operative photograph in Case 1. The abbreviations represent as follows: T-testis, S-streak gonad, M-müllerian structure (fallopian tube). W-wolffian structure (epididymis), U-uterus.

の組織では未熟な精細管が染色され、間質には染色されるが胞体の小さい Leydig 細胞が疎に分布する(図 3 B)ことが知られている⁵⁾⁶⁾。言い変えると、この染色法における、(1) 間質では Leydig 細胞の胞体が常に染色され、その成熟度・分布状態が容易に理解でき、(2) 精細管に関しては、成熟・分化の程度で染色性が変化するという特徴に即して、各症例の精巣組織を再検討した。

Case 3 の PAP 染色をみると、間質にはまだ胞体が

図3 The testes immunostained for GST A. Normal adult one. Original magnification $\times 400$. B. A 6-year old's cryptorchid one. Original magnification $\times 200$. A positive response in the interstitial Leydig cells and immature seminiferous tubules of undescended testis. A negative response in the mature seminiferous tubules, which show active spermatogenesis, and other areas.

小さく、分布も疎な Leydig 細胞が染色され、未熟な精細管の細胞も染色されている(図 4A)。対照的に、Case 4では Leydig 細胞の増生がみられ、精細管はあ

図4 The gonads immunostained for GST in sex chromosome mosaicism. A. Testis of Case 3: Note the positive staining of the immature seminiferous tubules and Leydig cells (arrows). B. Island of testicular tissue of Case 4: The scattered but hyperplastic Leydig cells stained positively (arrows) and the negative staining of deteriorated seminiferous tubules. C. Streak gonad of Case 5: The positive staining of cell lumps looks like granulosa cells (arrows). Original magnification $\times 200$.

る程度分化が進んでおり、染色性が失われている（図4B）。Case 2に関しては、HE染色上は両側精巣とも口径の小さい未熟で精子形成能を欠く精細管と思われたが⁸⁾、PAP染色では精細管の染色性の消失およびLeydig細胞の増生が認められ、思春期以降の像を示した。streak gonadでは一様に卵巣顆粒膜細胞様の間質細胞が染色された（図4C）。以上の所見をまとめると（表2）、これらの形成不全精巣においては、Leydig細胞が思春期前期年齢相当の分布を示している未熟な精細管はGSTの染色性を有し、ゴナドトロピン（以下GnHと略す）の刺激によりLeydig細胞の増加を示し、変性・破壊のみられる精細管はGSTの染色性が失われていた。

IV. 考 察

性染色体モザイク症における性腺および内外性器の異常として、一側に精巣組織を有し他側がstreak gonadであるMGDが代表疾患として知られている。さらに、両側に精巣組織を有するDMHや両側ともstreak gonadであるgonadal dysgenesisの一部もMGDのvariant formとする考え方⁹⁾¹⁰⁾が最近では支配的である。我々の性染色体モザイク症5例の少ない経験でもDMHからgonadal dysgenesis迄の型がみられ、臨床像はMGDと類似し、一連の疾患群として論ぜられるべきと思われた。

MGDについてみると、欧米では1975年ですでに100例以上の集計がある¹¹⁾。本邦でも最近棚橋らが39例を集計しており¹²⁾、南らの報告¹³⁾、我々のCase 1, 3, 4を含め43例となる。また、豊田らが指摘するように⁸⁾、このような症例のstreak gonadの中に僅かな精巣組織が存在し他側が精巣あるいは性腺腫瘍である時はDMHの範疇に分類されるので、この一連の疾患群の発生頻度は実際よりも高い可能性がある。我々の症例の染色体分析では全例45, Xを有する性染色体モザイク症であった。Zahらの集計したMGD 81例では56%がXO/XYのモザイクを示し、本邦でも43例中24例(56%)が45, Xを有するモザイク症であった。さらにCase 2の如く末梢リンパ球培養でモザイクを示さない例でも、皮膚繊維芽細胞・性腺などの組織の違いにより、性染色体構成の違いを示すこともすでに知られている²⁾¹¹⁾。Y染色体は原始生殖腺髄質すなわち精巣組織の発達を促すのに必要な因子（TDF: testis determining factor）をコードしている。最近、このTDFはY染色体短腕のpseudo-autosomalの近位にencodedされていることが判明した¹⁴⁾。Y染色体自体の構造異常についてみると、我々の症例を含めた本邦例では、Yq⁻dicYの2種類がみられており、TDF部分の欠

失・転座はなく、その作用が何らかの形で発現されていると思われた。

社会的性の選択に関して、欧米では2/3が女子として養育されているのに対して¹¹⁾、本邦では半数以上が男子として養育されている¹²⁾。男女いずれの性を選ぶかは精巣組織の発達を反映する外陰所見で決定されるのが一般的である。我々の症例では、男性化の程度が最もつよい例でも外尿道口と膣口は分かれて存在し、女性型に近い例が多かった。したがって、すべて女子としたが、結果的には全例ともなんらかの女性化外陰形成術を要した。好発する合併症として、低身長が2例でみられ、Case 1も経過観察中に顕著になっている。その他、腎の発生過程の異常と捉えられる腎回転異常・馬蹄鉄腎などが好発しており、翼状頸などのターナー徴候はCase 5の両側streak gonads例で顕著であった。

性分化異常症では精巣組織が存在するか否か、存在するとすればその精巣がGnHに反応して十分量のアンドロジェンを産生しうるかを知る為に内分泌学的検査が行なわれる。hCG刺激テストでT₁産生が確認できれば精巣が存在すると判定できるが、Case 4のようにT₁の上昇が全くみられない場合には精巣組織の存在を否定できないことも周知のことである¹⁹⁾。Case 1, 2, 3のようにT₁産生能のある精巣を有していてもその最大反応値は低く、思春期前期ではLH・FSHともに基礎値は正常であってもLH-RHに過剰反応を示し、思春期以降ではLH・FSHの基礎値も上昇することから全例原発性性腺機能不全のパターンを示した。本疾患の下垂体-性腺系の内分泌学的検査を行なっている他の報告もほぼ同様に、高GnH性を示し⁹⁾¹⁰⁾そのhCGに対するT分泌もLeydig細胞を含む精巣の大きさ・成熟度により、無反応から正常に近い反応迄種々の程度を示すものと思われた。

内性器に関しては、性腺が精巣であるにもかかわらず高率に同側のミューラ氏管由来の卵管・子宮の存在をみることが知られており⁹⁾¹⁰⁾、精巣におけるミューラ氏管抑制因子の産生が不十分であることが指摘されている¹⁷⁾。我々の症例ではstreak gonad側はもちろん全精巣側にも卵管の存在をみるとともに、本来の正中の位置に子宮が存在した。一方、胎児精巣より分泌されるTはウォルフ氏管の分化・発達を促し、副睾丸・精管を形成する。しかし、MGDではこれらの分化も一様でない。Case 2の両側とCase 4の左側では精巣組織を有しているにもかかわらずウォルフ氏管の発達がみられなかった。逆に、Case 3の左側・Case 5の右側ではstreak gonadであるにもかかわらずウォルフ

氏管の発達がみられた。これらの事実は性腺が精巣であるか否かだけでなく、ウォルフ氏管が分化・発達する胎生70~75日目の時期に精巣がTを分泌していたか否かによって説明される。すなわち、その時期に精巣が十分分化していないか、分化していてもTを十分分泌しなければウォルフ氏管の分化・発達は起こらない。精巣退縮症候群と同様に¹⁸⁾、精巣が分化してTが分泌され、ウォルフ氏管が分化・発達した後に精巣が変性・消失した場合には、streak gonadあるいはno gonadに発達したウォルフ氏管が存在している状態となる。

以上の内性器の発達からも推測できるように、streak gonadと形成不全精巣の区別は形態学的に主として精細管の存在の有無によっているが、原始生殖腺髄質の一連の発生過程における形成不全の程度を結果としてみているにすぎないことに留意すべきである。

この疾患における精巣が形成不全であることは、今まで述べてきたように、1) ミュラー氏管の発達を完全に抑制できない、2) ウォルフ氏管の発達を十分に促せない、3) 外性器の十分な男性化ができない、4) 性腺自体の陰囊内下降ができない、5) 高率に悪性腫瘍の発生をみるなどによってうかがい知ることができる³⁾。従来より組織学的特徴として、思春期前期にはLeydig細胞の増生がみられず、思春期をすぎるとLeydig細胞の増生が顕著となるとともに精細管の変性・硝子化が進行し、時に悪性腫瘍の発生をみることが知られている⁹⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。また、Robboyらは精巣を3つの部分に分け、1) 皮質部分は精巣組織としての発達が悪く、しばしば白膜を欠いたり、卵巣組織に似た構造をとる。2) 髄質は発達した精巣組織の構造をとる。3) Rete-hilar部分では分化の不十分な精細管がみられるとの詳細な報告をしている³⁾。1)については丸田らも指摘しており¹⁰⁾、我々のCase 1~4の精巣でも認められたが、2)、3)については検討できなかった。

最後に我々は内分泌環境と精巣組織の変化についての検討を目的として、抗GST抗体を用いた性腺の組織化学染色を行なった。GSTの内分泌腺における役割はいまだ解明されておらず、ヒトの組織内における局在の検討で精巣Leydig細胞・卵巣顆粒膜細胞・副腎皮質網状層細胞²⁰⁾や副腎胎児皮質²¹⁾にその存在が知られていることと、ステロイド代謝における Δ^5 -3-ketosteroid isomerase作用をもつこと²²⁾でその関与をうかがい知のみである。しかし、結果でも述べたように、血中GnH値に呼応したLeydig細胞の増生や精細管の成熟の程度を知ることが容易であり⁵⁾⁶⁾、本症

候群での検討を試みた。思春期前期のCase 1, 3の精巣組織は幼児期停留睾丸症例の組織像と同様の結果が得られ、思春期を迎え高GnH血症となっているCase 4ではGnH高値を示す無精子症の組織像を示した。Case 2では繰り返す内分泌刺激試験や先に述べた精巣の部位による違いの結果か否かは不明であるが、GnH基礎値が正常範囲であるにもかかわらず、Leydig細胞の増生と精細管の染色性の欠如がみられ、思春期以降の組織像を示した。いずれにしても、総じて本疾患群における形成不全精巣は思春期前には白膜を欠いたり、一部に卵巣間質様組織がみられ、未熟な精巣組織を有するが、思春期以降はGnHの作用により、Leydig細胞が増生し、Tの作用も加わって、その精巣組織も成熟過程に入るが、精子形成能を欠き、全体が変性・破壊が進行していくものと思われる。streak gonadでは間質細胞の一部が染色され、卵巣顆粒膜細胞がGSTに染色性を有することと考え合わせると、streak gonadが卵巣を欠く以外は原始生殖腺皮質より発達する卵巣組織と酷似したものであることを支持する知見と思われた。

V. 結 語

性染色体モザイク症5例につき、その染色体検査、臨床所見、内分泌学的検査、性腺の主として抗GST抗体による組織化学的染色による検討について報告した。

1) 染色体検査ではXO/XYのモザイクを有し、Y染色体自体の構造異常についてYq⁻4例、dicY 1例であった。

2) 全例女子として養育されたため、開腹にて性腺は摘除された。一側のみ精巣組織を有するMGD 3例、両側共精巣組織を有するDMH、両側共streak gonadのgonadal dysgenesisが各々1例であった。

3) 4例で男女中間型外陰部を示し、gonadal dysgenesis 1例では腔中隔が認められた。内性器では全例で子宮・両側卵管を認め、副睾丸・精管組織は5精巣中2性腺、5streak gonad中2性腺に認められた。

4) 内分泌学的検査において、GnHは、思春期前期にはLH-RHにて過剰反応がみられ、思春期以降では基礎値の上昇がみられた。T値はhCG刺激によっても無反応から低反応であり、原発性性腺機能障害のパターンを示した。

5) 抗GST抗体による組織化学的検討では、思春期前期の症例の精巣はLeydig細胞の増生をみず、未熟な精細管像を示したが、思春期以降はLeydig細胞の増生とともに精細管の変性・破壊がみられた。streak gonadの一部には卵巣顆粒膜細胞様の集落が認めら

れた。

以上の成績より、この性染色体モザイク症の疾患群においては、性染色体構成の異常によって原始生殖腺髄質が精巣へ分化する過程が障害され、streak gonadから種々の程度の形成不全精巣の形態をとり、思春期以後では異常な高GnHの刺激により、ますます組織の異形成が進行していくものと考えられる。

稿を終えるにあたり、染色体分析に関して御協力、御指導を賜りました長崎大学医学部原研先天異常部門新川詔夫教授に深謝します。尚、本論文の要旨の一部は第59回日本内分泌学会で発表した。

文 献

- 1) Grumbach, M.M. and Conte, F.A.: Textbook of Endocrinology, 7th ed., p. 313—401, Saunders Co., Philadelphia, 1985.
- 2) 熊本悦明: Mixed Gonadal Dysgenesis. 日本臨床, 35, 908—909, 1977.
- 3) Robboy, S.J., Miller, T. Donahoe, P.K., Jahre, C., Welch, W.R., Haseltine, F., Miller, W.A., Atkins, L. and Crawford, J.D.: Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. Hum. Pathol., 13, 700—716, 1982.
- 4) Nonomura, K., Fujieda, K., Sakakibara, N., Terasawa, K., Matura, N. and Koyanagi, T.: Pituitary and gonadal function in prepubertal boys with hypospadias. J. Urol., 132, 595—598, 1984.
- 5) 足立祐二, 野々村克也, 小柳知彦, 小杉雅郎: 無精子症睾丸組織における Glutathion S-transferase による酵素抗体法の検討。日不妊会誌, 32, 171—176, 1987.
- 6) 足立祐二, 野々村克也, 小柳知彦, 高野広子, 阿部和厚, 小杉雅郎: 睾丸腫瘍における glutathion S-transferase による組織化学的検討。日泌尿会誌, 80, 396—401, 1989.
- 7) Federman, D.D.: A Genetic and Endocrine Approach to Differential Diagnosis, p. 104, Saunders Co., Philadelphia, 1967.
- 8) 豊田健一, 浅野嘉文, 中西正一郎, 富樫正樹, 小柳知彦: 両側発育不全睾丸を伴う男性仮性半陰陽の1例。臨泌, 39, 689—691, 1985.
- 9) Rajfer, J., Mendelsohn, G., Atneim, J., Jeffs, R.D. and Walsh, P.C.: Dysgenetic male pseudohermaphroditism. J. Urol., 119, 525—527, 1978.
- 10) 丸田 浩, 熊本悦明: Mixed gonadal dysgenesis 及び variant form に関する検討。日泌尿会誌, 70, 983, 1981.
- 11) Záh, W., Kalderon, A.E. and Tucci, J.R.: Mixed gonadal dysgenesis. Acta Endocr. Suppl., 197, 1—39, 1975.
- 12) 棚橋豊子, 難波克一, 村尾 烈, 戸田完治, 中井幹三, 大森弘之: Mixed Gonadal Dysgenesis の1例。西日泌尿, 50, 1951—1955, 1988.
- 13) 南 祐三, 白石和孝, 酒井英樹, 野俣浩一郎, 小川繁晴, 湯下芳明, 金武洋, 進藤和彦, 齊藤伸泰: 45, X/46, XY 混合型性腺形成不全の1例。西日泌尿, 50, 1619—1622, 1988.
- 14) Page, D.C.: Sex reversal: Deletion mapping the male-determining function of the human Y chromosome. Cold spring harbor symp. Quant. Biol., 51, 229—235, 1986.
- 15) Parks, G.A.A., Dumar, K.W., Linbeck, G.A., Quinlivan, W.L. and New, M.I.: “True gonadism”: A misnomer? J. Pediatr., 84, 375—400, 1974.
- 16) 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.
- 17) Donahoe, P.K., Crawford, J.D. and Hendren, W. H.: Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis, and management. J. Pediatr. Surg., 14, 287—300, 1979.
- 18) 野々村克也, 永森 聡, 佐々木絹子, 平野哲夫, 小柳知彦, 藤枝憲二, 松浦信夫, 本村勝昭: 無睾丸症の臨床的検討—興味ある小児例の経験—。日不妊会誌, 28, 110—117, 1983.
- 19) 守屋 昭, 二見 孝, 橋本雅善, 小原壮一, 平尾佳彦, 岡島英五郎, 喜多悦子: Mixed gonadal dysgenesis に発生した seminoma の1例。泌尿紀要, 33, 609—616, 1987.
- 20) Campbell, J.A.H., Bass, N.M. and Kirsch, R.E.: Immunohistological localization of ligandin in human tissue. Cancer, 45, 503—510, 1980.
- 21) 小杉雅郎: ヒト腎 Glutathion S-transferase の研究—生化学ならびにヒト胎児における組織化学的検討—。日泌尿会誌, 76, 1215—1225, 1985.
- 22) Benson, A.M., Talalay, P., Keen, J.H. and Jakoby, W.B.: Relationship between the soluble glutathion-dependent Δ^5 -3-ketosteroid isomerase and the glutathion S-transferase of the liver. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 74, 158—162, 1977.

(1989年11月7日受理)