

X/XY 混合性性腺異形成

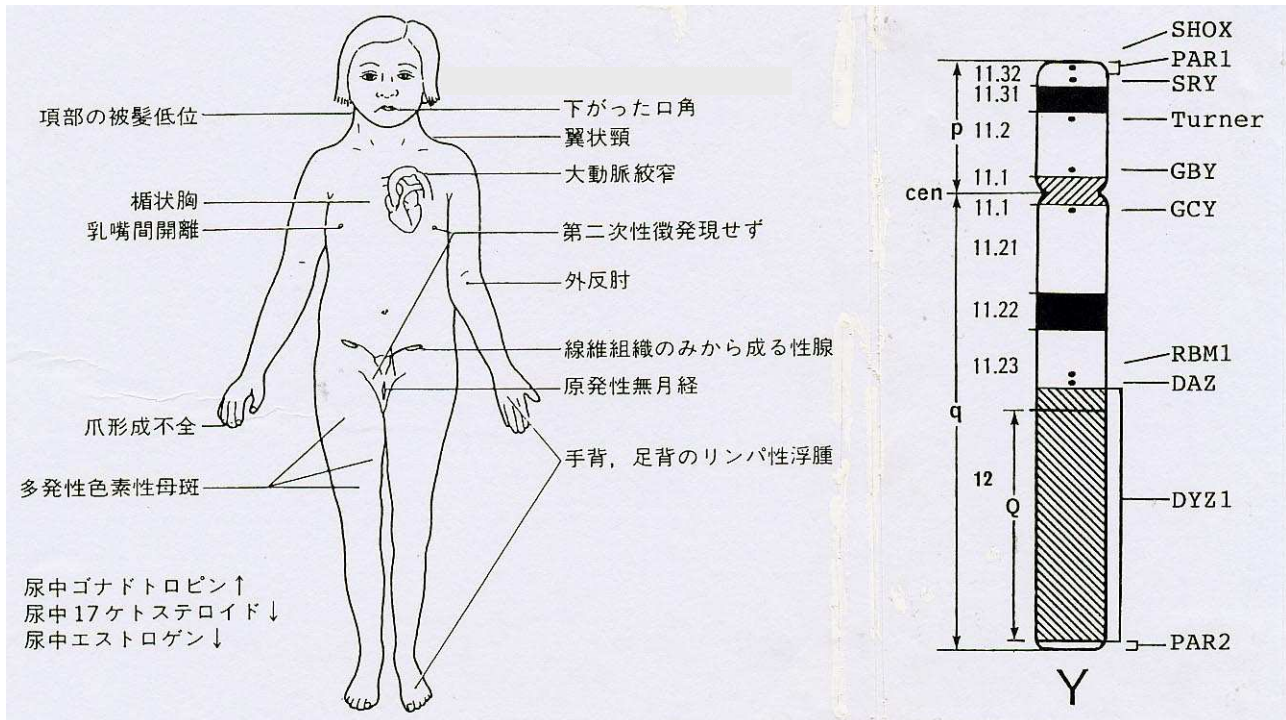


図1. 左: 45,X Turner 症候群女性の表現型。 右: Y 染色体。

X/XY 混合性性腺異形成 (mixed gonadal dysgenesis) は男性から中間型、女性に至るまで表現型の幅が広く、性腺芽細胞種 (gonadoblastoma) が高率に発生するなど特殊な問題を含んでいるので、解説します。表現型が変化に富んでいるのは、性腺その他の組織で 45,X 細胞と 46,XY 細胞の比率が異なるためだと解釈できます。

1. 核型

便宜的に次の3種に分けます。出生前診断で 45,X/46,XY で、出生後にリンパ球を分析すると 45,X 細胞を認めないこともあります。

1) 45,X/46,XY

2) 45,X/46,XY/47,XYY ; 45,X/47,XYY

3) 45,X/46,X,abnormal Y : Yq-, i(Yp), inv(Y)

G-バンド分析でYの構造異常を疑うときは、領域 FISH などの追加検査が必要になります。Yq-のように見えるけれど、実は i(Yp) (Y染色体短腕のイソ染色体) または idic(Yp) のことが多いとされています。構造異常が複雑で、完全に解明できないこともあります。

末梢血リンパ球よりは性腺由来の培養繊維芽細

胞の方が性腺のモザイクを忠実に反映しているので、性腺のバイオプシー・摘出をするときはその一部をとって染色体分析・FISH 分析をすると参考になります。

2. 頻度

比較的多い染色体異常で、最近では1例報告することはありません。548,000例の羊水分析の集計で92例を認めたので、6,000例に1例の割合です (Chang et al., 1990)。出生後の頻度は統計がありません。臨床の現場で遭遇するのは外性器異常・低身長などの表現型異常を伴うときだから、バイアスがあると思われる。

3. 表現型

外性器は完全男性型から中間型 (尿道下裂+停留睾丸、陰核肥大)、完全女性に至るまでで、性腺は両側睾丸、一側睾丸+他側索状性腺、卵精巢 (ovotestis)、両側とも索状性腺など、色々の組み合わせがあります。45,Xのラインをもつので低身長のことが多く、その他の Turner 症候群の表現型 (翼状頸、外反肘、心血管奇形) を認めます。外性器

が女性で、Turner 症候群の表現型を伴わないこともあります。

便宜的に次の3型に分けます。

1) 外性器が女性で、両側索状性腺。

2) 外性器が中間型で、両側性腺が形成不全の精巣。または一側が索状性腺、他側が形成不全の精巣。

3) 外性器が男性で、両側性腺が精巣。

45,X/46,XY の集計では 12 例が男性、64 例が中間型、65 例が女性ですが、表現型男性の多くは医師を受診しないので、男性型は実数より少なく見えると思われます (Hsu et al., 1994)。出生前診断による 54 例の集計では、生まれた児の 90% は表現型正常な男児でした (Hsu, 1989)。言い換えれば、10% が外性器異常です。表現型が男性のグループを生後 4 歳以上まで追跡したデータはありません。出生前診断で 45,X/46,XY 核型で中絶した 14 例の剖検では 2 例が卵精巣、1 例が前癌状態でした。

4. 性腺芽細胞腫 (gonadoblastoma)

X/XY 混合性性腺異形成の 15%~20% に索状性腺、卵精巣、腹腔内精巣に腫瘍が生じます (Verp et al., 1986)。腫瘍の内訳は gonadoblastoma が半数で、残りが dysgerminoma、seminoma です。Pfeiffer et al. (1968) の 79 例の検討では「両側精巣」23 例中 4 例 (17%) が 10 歳以降に腫瘍を生じ、「一側の索状性腺+他側の精巣」34 例中 5 例 (15%) が腫瘍を持ち、「両側索状性腺」の 22 例はいずれも腫瘍を合併していません。Y 染色体短腕のセントロメア近くに gonadoblastoma 遺伝子 (*GBS*) があると推定されていて、*GBS* を含む Y 染色体を持つ細胞が居心地の悪い環境 (腹腔内、45,X 細胞に取り囲まれる) に置かれたときに腫瘍を生ずるとされていますが、陰嚢内の精巣に腫瘍を生じた例も報告されています。X/XY 混合性性腺異形成と診断したら、腹腔内の性腺を摘除して腫瘍の発生を予防するのが望ましいとされています。思春期以降の男性ホルモンの分泌を期待して陰嚢内の睾丸を残すときは、触診と生検を繰り返すなど注意深い観察が必要です。

5. 治療

この解説は X/XY 混合性性腺異形成をはじめて経験する第一線の医師の理解を助けるのが目的なので、治療については概観するに止めます。性腺の摘除時期については専門家で意見が分かれるので、あくまでも参考意見としてお考えください。

外性器が中間型 (半陰陽) のときは出生後緊急に社会的性を決める必要があります。一旦社会的性を決めたら変えることは困難なので、限られた時間内で内分泌学的検討、腫造影などの形態学的検討、試験開腹による性腺の組織学的検討をし、慎重に決定する必要があります。性腺の腫瘍化の可能性があるため、専門家の指示する時期に性腺を摘除します。

治療は小児内分泌医、泌尿器科医、内科医、産婦人科医などがチームを組んで診療に当たるのが理想です。

文献

- Chang HJ, Clark RD, Bachman H: The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: An analysis of 92 phenotypically diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 46:156-167, 1990.
- Hsu LY: Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism: A review and update. *Prenat Diagn* 9:31-48, 1989.
- 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.
- Pfeiffer RA, Lambertz B, Friedeiszick FK, Distel H, Pawlowitzki IH, Nicole R, Ober KG, Ruckes J: Die nosologische Stellung des XO/XY-Mosaizism. *Arch Gynekolog* 206:369-410, 1968.
- Verp MS, Simpson JL: Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 25:191-218, 1987.

梶井 [2009年4月27日:改訂]