

腹腔鏡下に性腺を摘出した性染色体異常（45,X/46,XY）の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森部, 絢子, 小阪, 謙三, 寒河江, 悠介, 小林, 弘尚, 山西, 優紀夫, 山西, 恵, 川村, 温子, 露木, 大地, 小嶋, 一司, 山本, 小百合, 山田, 香, 笹ヶ迫, 奈々代 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003519

腹腔鏡下に性腺を摘出した性染色体異常 (45,X/46,XY) の 1例

A case of sex chromosome mosaicism (45, X/46, XY) treated by laparoscopic gonadectomy

静岡県立総合病院 産婦人科

森部絢子、小阪謙三、寒河江悠介、小林弘尚、山西優紀夫、山西 恵、
川村温子、露木大地、小嶋一司、山本小百合、山田 香、笹ヶ迫奈々代

Department of Obstetrics and Gynecology

Shizuoka General Hospital

Ayako MORIBE, Kenzo KOSAKA, Yusuke SAGAE, Hironao KOBAYASHI,
Yukio YAMANISHI, Megumi YAMANISHI, Atsuko KAWAMURA, Daichi
TSUYUKI, Kazushi KOJIMA, Sayuri YAMAMOTO, Kaori YAMADA,
Nanayo SASAGASAKO

<キーワード> sex chromosome mosaicism, 45X, gonadectomy, laparoscopy

<概略>

腹腔鏡下に性腺摘出術を行った 45, X / 46, XY モザイク型性染色体異常症例を経験したので報告する。症例は 16 歳の女性表現型の患者。主訴は原発性無月経。外陰と膣は異常を指摘できず。染色体検査にて 45, X / 46, XY モザイクを指摘された。超音波検査では未発育の小さな子宮を認めるも両側卵巣は同定困難であった。予防的性腺摘出術の必要性を説明するも許容されず Kaufmann 療法を行った。その後 27 歳時に結婚、予防的性腺摘出術を再検討するため当科再受診となった。この際の MRI では長期にわたる Kaufmann 療法後のため

子宮は正常大に認めるも両側卵巣はやはり同定困難であった。29 歳時、十分なカウンセリングを行った後 gonadoblastoma や dysgerminoma の発生予防目的に腹腔鏡下性腺摘出術を施行した。病理学的検索にて間質細胞と Sertoli 細胞および Leydig 細胞類似細胞を認めた。悪性所見は認めなかった。腹腔鏡下手術はその低侵襲性ゆえ性染色体異常症例に適すると考えられた。

<Abstract>

A case of sex chromosome mosaicism treated by prophylactic laparoscopic gonadectomy is described. A 16-year-old

phenotypically female individual presented with primary amenorrhea. Examination of the external genitalia and vaginal canal yielded normal results, but chromosomal analysis revealed 45, X / 46, XY mosaicism. After Kaufmann therapy, MRI examination demonstrated normal uterine size, but no apparent gonads at age of 29. To prevent gonadoblastoma or dysgerminoma, a laparoscopic bilateral gonadectomy was performed. Histopathologic analysis demonstrated stromal cells lacking follicles, and a dysgenetic testis containing cells resembling Sertoli and Leydig cells. Neither gonad exhibited neoplastic features. Laparoscopic surgery is considered particularly appropriate for this type of gonadectomy, given that it is much less invasive than laparotomy.

<緒言>

受精卵成立後の第2体細胞分裂以降に染色体分離の異常が生じると正常と異数性細胞が混在してモザイクとなり、性染色体にモザイクがあると性分化異常の原因となりうる。また、モザイク症例の中でY染色体成分を伴う場合、gonadoblastomaやdysgerminomaを発症するリスクがあり性腺摘出の適応となる¹⁾。今回、原発性無月経を主訴に染色体検査で45, X / 46, XYモザイクを指摘され、当科にて腹腔鏡下に性腺を摘出した症例を経験したので報告する。

<症例>

患者：16歳、未婚。154cm, 51kg, BMI

21.5

主訴：原発性無月経

家族歴：特記事項なし

既往歴：小学生時より心電図異常（右脚房室ブロック）指摘されるも超音波検査で心機能には問題なし

現病歴：16歳時、原発性無月経にて近医受診、乳房発育不全あり、外陰女性型、明らかなる多毛はなし、陰毛発生Tanner分類第2期、膣内ゾンデ7cm挿入可、血液検査にて、FSH 82.6 mIU/ml, LH 27.4 mIU/ml, Estradiol 11.8 pg/ml, Aldosterone 15.2 ng/dl, Testosterone 28.0 ng/ml, Cortisol 27.2 μg/dlと

hypergonadotropic hypogonadismの所見を得た。染色体検査を施行され性染色体異常45, X/46, XYが判明した。細胞比率はinterphase 1000 cell中signal XO 204 cells (20.4%), signal XX 0 cells, signal XY 796 cells (79.4%)であった。予防的性腺摘出の適応とされ当科初診となった。外陰は女性型で膣は正常。MRIでは未発達の小性子宮を認めたものの性腺は確認されなかった。予防的性腺摘出について説明したが受容されず、診断目的で腹腔鏡による腹腔内観察のみが行われた。小型の子宮と両側



図1：29歳時MRI像 長期Kaufmann療法後で正常大子宮が指摘される卵管が確認されたが、両側性腺は索状性腺(streak gonads)であった。Kaufmann療法を開始し紹介近医でのフォローとした。

その後27歳時に結婚に至り再び当科紹介受診となった。身体所見：158.7cm、体重52.5kg。外性器は女性型。陰は正常に認める。乳房は長期にわたるKaufmann療法後のため発育を認めTanner分類第4期。MRI所見：Kaufmann療法後であり、正常大の子宮を認めるが性腺は確認できず(図1)。Kaufmann療法中断時の血液検査所見は、FSH 67.17 mIU/ml, LH 30.14 mIU/ml, Estradiol < 10 pg/ml, Progesterone 0.41 ng/ml, Testosterone 0.19 ng/ml と、やはり hypergonadotropic hypogonadism の所見であった。再度予防的性腺摘出に関して相談したが実施の決断に至らなかった。その後、他院セカンドオピニオン希望にて他院受診、同様の説明を受け当院での予防的性腺摘出術実施希望となった。

【手術方法】

オープン法にて臍部に12mmのスコープ用トロッカーを留置し、下腹部左右および中央に5mmトロッカー3本をダイヤモンド変法で留置した。

【手術時腹腔内所見】子宮は骨盤中央に位置し正常大。左右の付属器領域には正常と考えられる両側の卵管が確認された。卵管の内背側の広間膜後葉に両側とも白色の索状構造を認め、性腺と考えられた(図2)。注意深く腹腔内観察を行ったところ、特に左側において性腺と卵巣固有靭帯に相

当する組織との境界が不明瞭であった。

【手術操作】腹腔鏡下に両側卵管および性

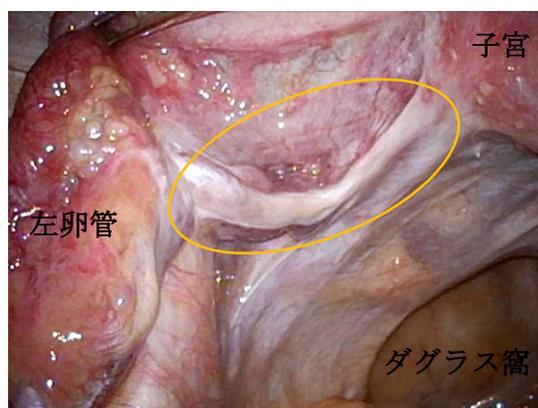


図2A：術中所見 左性腺

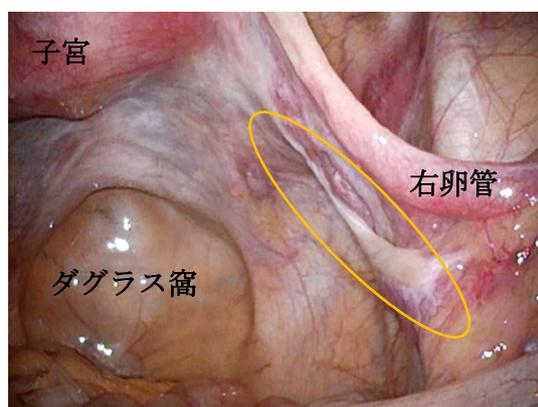


図2B：術中所見 右性腺

腺を摘出した。摘出に際しては、性腺組織の残存がないように卵巣固有靭帯に相当する組織を子宮付着部まで完全に切除するよう心掛けた。本症例の場合、特に左側において性腺とこの組織との境界が不明瞭であったため注意を要した(図3A)。さらに、左側性腺近傍において、性腺動静脈(骨盤漏斗靭帯)とは別に通常の付属器周囲では指摘されることのない、閉鎖腔方向に走行する明瞭な血管群を認め(図3B)精管動静脈の可能性が考えられたためエネルギーデバイスを用いた切断を要した(図3C)。左性腺動静脈の切断はその後に行った(図

3D)。手術時間 1 時間 46 分、出血量少量。

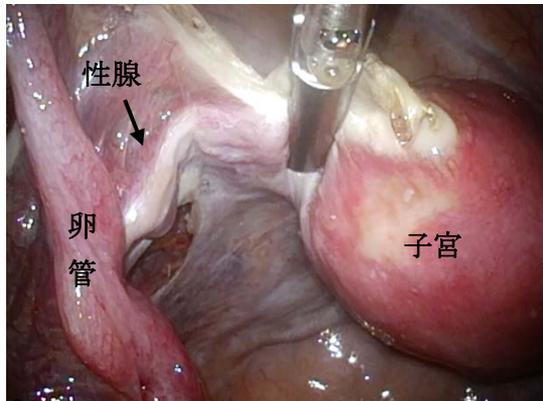


図 3A : 左性腺と子宮との切断

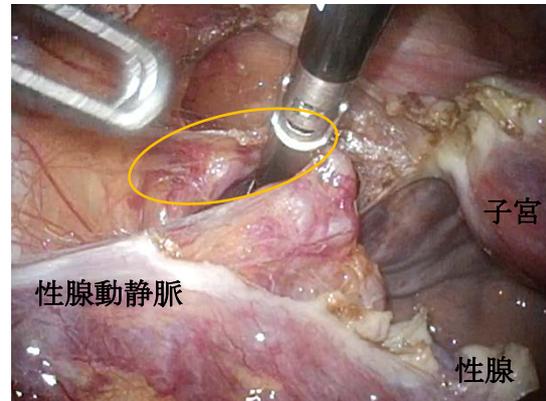


図 3C : 精管動静脈相当血管の切断

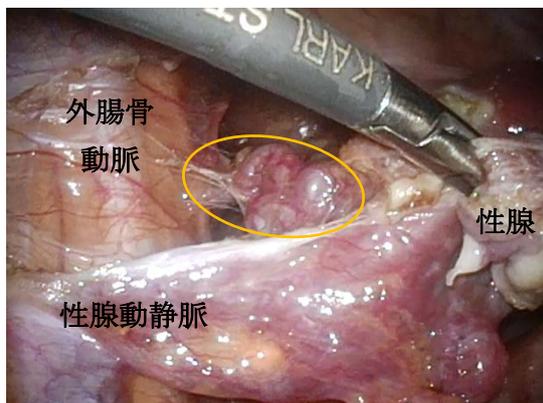


図 3B : 精管動静脈に相当する血管



図 3D : 左性腺動静脈の切断

【病理所見】 両側の性腺とも間質様細胞と Sertoli cell 様 Leydig cell 様の細胞を認めた。悪性所見は認めなかった。(図 4A-C)

【術後経過】 術後経過良好にて 3 日目に退院となった。その後、紹介元近医にて Kaufmann 療法を継続中である。

<考察>

原発性無月経の原因には、ミューラー管の先天性形成異常や性分化異常、視床下部・下垂体・卵巣機能不全など様々な疾患がある。そのため診断には、ホルモン検査、MRI による骨盤内臓器の検索、染色体検査等が必要となる。今回の症例では、染色

裂以降に染色体分離の異常が生じると、正常と異数性細胞が混在してモザイクとなる。性染色体にモザイクがあると性分化異常の原因となりうる。

性分化疾患 (disorders of sex development : DSD) は、3つの大きなカテゴリー (Sex chromosome DSD, 46,XY DSD, 46,XX DSD) に分類され¹⁾、染色体分染法 (G-band 法など) や X および Y 特異的プローブを用いた核型分析で染色体核型を決定することが診断に必須となっている。本症例で認めた 45,X/46,XY モザイクは比較的稀な性染色体異常であり、身体的

特徴、性腺ともに多様な表現型を取る。アジアからの近年の報告として、台湾にお



図 4A：摘出性腺 マクロ像

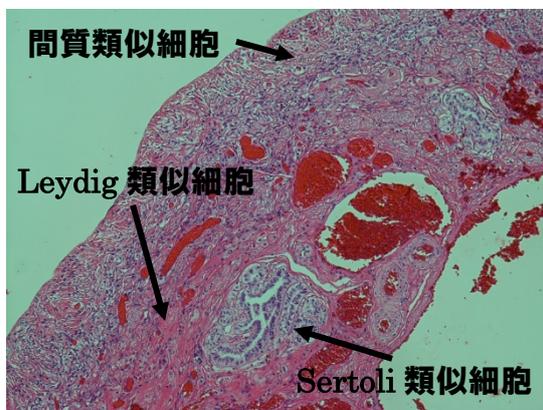


図 4B：摘出性腺病理像 弱拵 (右性腺)

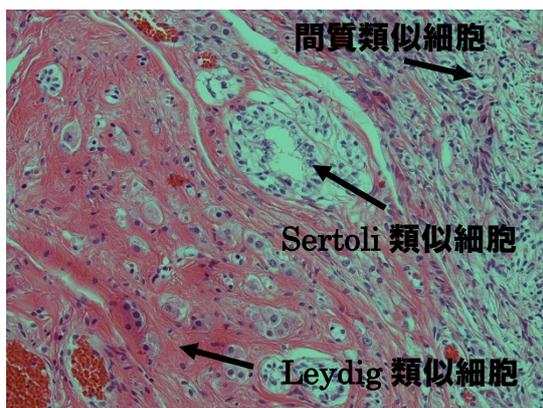


図 4C：摘出性腺病理像 強拵 (左性腺)

る 19 例の 45,X/46, XY モザイクのうち外観としての女性表現型は 16 例、男性表現型は 3 例であったとされている²⁾。また、29%の症例に腎形態異常、12.5%に自己免

疫性甲状腺疾患を有し後年甲状腺機能異常を発症したと報告されている。女兒とされた 16 例のうち 9 症例では growth hormone の投与がなされた。これら 9 症例はいわゆる Turner 症候群の特徴を有していたと考えられる。Turner 症候群の典型的な染色体の核型は 45, X であるが、わが国では Turner 症候群のうち約 50%は 45, X と他の核型のモザイクであるとされる。ただし 45,X を含む性染色体モザイクで Turner 症候群の特徴を持つ症例は少ないが、本症例は成長ホルモンの投与なく 154cm と標準身長でありいわゆる Turner 症候群の特徴は有していなかった。また、Telvi らは 20 症例のうち女性表現型 16 例、男性表現型 4 例であったと報告している³⁾。

45,X/46, XY モザイク症例の性腺の表現型も多様であり、Huang らは両側索状性腺 9 例、片側索状性腺と片側性腺無形成 1 例、mixed gonadal dysgenesis 5 例、両側 dysgenetic testis 2 例、両側 gonadoblastoma 1 例であったと報告している²⁾。また、Telvi らは 20 症例のうち mixed gonadal dysgenesis (MGD) 11 例であったと報告している³⁾。一般に性染色体モザイクでは、リンパ球の細胞の比率と性腺での細胞の比率は一致せず、また、性腺の Y 染色体の比率と表現型も必ずしも一致しない。これには Y 染色体上の SRY 遺伝子などの異常が関与していると考えられているが、詳細はいまだ不明で性分化決定メカニズムの複雑さがうかがわれる⁴⁾。

また、このようなモザイク症例の中で Y 染色体成分を伴う場合、gonadoblastoma や dysgerminoma を発症するリスクがあ

り性腺摘出の適応となることはよく知られており、*The Chicago consensus* においても胚細胞性悪性腫瘍の中リスク群として捉えられている¹⁾。Huang らの報告でも、女兒とされた16例はすべて予防的性腺摘出が施行されていた²⁾。45,X/46,XY モザイクで最も発症リスクが高い悪性腫瘍は gonadoblastoma で発症リスクは15%とされ、腫瘍の発達は年齢に関与するとされる^{3,7)}。また今日では、悪性腫瘍発生に関与する因子として testis-specific protein Y-encoded (*TSPY*) 遺伝子を含む Y 染色体上のセントロメア近傍に存在する GBY (gonadoblastoma on the Y-chromosome) 領域の存在、未熟な精細胞で認められる OCT 3/4 (*POU5F1*), *KITL*, *UTF1* といった細胞の未分化性維持に関わる蛋白質発現の持続などが関与すると推察されている^{6),8),9)}。

性腺摘出を行う場合、可能であれば術前にその局在診断を行うべきであるが、未熟な性腺の場合異所性に存在することもあり必ずしも容易ではない。鼠径管内に存在する場合は超音波検査が有効であることも多いとされるが、腹腔内の検索には MRI が最も有効とされ¹⁰⁾、局在診断に MRI 拡散強調画像が有効であるとの報告もある¹¹⁾。しかしながら、MRI で同定できない場合には、腹腔鏡の有用性も認められる¹²⁾。また、腹腔鏡下での索状性腺の同定には、卵管と血管の走行が指標となり得る。性腺の近傍に卵管が認められ、それを指標に性腺につながる血管を同定し切除摘出したとする報告がある⁴⁾。また、今回の摘出術の過程において、通常の付属器周囲で観察されることのない性腺から閉鎖腔方向につなが

る明瞭な血管を認めた。腹腔内精巣¹³⁾や完全型アンドロゲン不応症¹⁴⁾の手術報告では記載の認められる精管動静脈に相当する血管である可能性が考えられエネルギーデバイスで切断を行った。このように、性染色体異常症例の場合、性腺周囲に通常の卵巢周囲と異なる腹腔内精巣周囲に類似した血管走行があり得ることに注意を要する。患者への侵襲性から本症例でも腹腔鏡は診断、予防的性腺摘出術に有用であった。さらに、この症例は該当しないが性染色体異常症例では性腺が鼠径管内に存在するケースがあり、アプローチ法として鼠径部皮膚切開、開腹、腹腔鏡がある¹⁴⁾。精巣の解剖学的知識を基に、性腺周囲の結合織を除去したうえで性腺を頭側に牽引し、性腺動静脈だけでなく精管ならびに精管動静脈と精巣導帯の切断を行えば腹腔鏡下手術が可能であるとされる¹⁴⁾。

なお本症例の経過において、初回手術時に性腺摘出の同意が得られず診断のみの腹腔鏡手術を施行することとなり性腺摘出術と合わせ結果的に2回の侵襲的処置が行われたこと、2回目の性腺摘出術に至る過程においても当科での説明だけでは十分な納得が得られずセカンドオピニオンを経て最終意志決定が行われたことは大きな反省点である。当院では、本症例の性腺摘出術施行後に遺伝診療科が新たに開設された。臨床遺伝専門医を中心に心理カウンセラー、看護師と共に遺伝医療および十分なカウンセリングを行うことが可能となった。性染色体異常患者にとっては、疾患の正しい知識を得ることにくわえ精神的フォローやカウンセリングも非常に重要な要素であるので今後は遺伝診療科と協力して十分な

対応ができるようにしたい。

<結論>

今回、原発性無月経を主訴に染色体検査で45,X/46,XYモザイクと診断された症例に対して腹腔鏡下に性腺を摘出した。モザイク症例でY染色体成分を伴う場合悪性腫瘍を発症するリスクがあるため、性染色体異常の患者にはその低侵襲性から腹腔鏡が予防的性腺摘出術の第一選択となると考えられた。

<参考文献>

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118: e488-e500
2. Huang YC, Lee CT, Wu MZ, et al. The spectrum of 45,X/46,XY mosaicism in Taiwanese children: The experience of a single center. *J Formos Med Assoc* 2019; 118(1 Pt 3): 450-456
3. Telvi L, Lebbar A, Del pino O, et al. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; 104: 304-308
4. 福原 健, 万代昌紀, 三木通保, 他. 腹腔鏡下に性腺を摘出した染色体異常(モザイク)の2例. *日産婦内視鏡学会雑誌* 2009 ; 25 : 272-276
5. Sohval AR. Hermaphroditism with “atypical” or “mixed” gonadal dysgenesis: relationship to gonadal neoplasm. *Am J Med* 1964; 36: 281-292
6. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27: 468-484
7. Manuel M, Katayama PK, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976 124: 293-300
8. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-180
9. Mizuno K, Hayashi Y, Kamisawa H, et al. Expression analysis of the pluripotency marker UTF-1 for determining the applicability of testis-sparing surgery for prepubertal testis tumor. *J Ped Surg Case Rep* 2013; 1: 125-128
10. Nguyen HT, Coakley F, Hricak H. Cryptorchidism: strategies in detection. *Eur Radiol.* 1999; 9: 336-343
11. Umeoka S, Koyama T, Saga T, et al. Ectopically located gonads in a patient with mixed gonadal dysgenesis: detection by diffusion-weighted MRI *Abdom Imaging* 2005; 30: 637-640
12. 水野健太郎, 守時良演, 林 祐太郎. 性分化疾患の診断・治療における腹腔鏡の意義. *臨床泌尿器科* 2017 ; 71 : 76-78
13. 多田 実, 後藤 俊平, 家崎 朱梨, 他. 【小児腹腔内精巣-どう扱うか?】 腹腔

内精巣への手術対応 一期的 F-S 法施行
腹腔鏡下精巣固定術(1sFSLO)を含
て. Jap J Endourol 2018 ; 31 : 44-50

14. 河 元洋, 杉本 ひとみ, 今中 聖悟, 他.
完全型アンドロゲン不応症に対する性線
摘出術. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌
2016 ; 32 : 332-336