

クラインフェルター症候群からの精子回収率

通常の男性の染色体核型は「46,XY」であるが、これにX染色体が1つ多く「47,XXY」になっているのがクラインフェルター症候群 (Klinefelter's syndrome) である。さらにX染色体が二つ以上多い「48,XXXXY」等の場合も同症例名でよばれる。【このように現在ではクラインフェルター症候群の定義は原則として性染色体型によって決定される。すなわち2個以上のX染色体と1個以上のY染色体をもつ細胞を身体の一部に有する先天異常が本症候群の本質であり、精巣の萎縮とそれに伴う機能障害はその結果であると解釈されている (南山堂 医学辞書)。】

一般的に射出精液中の精子数は存在しないか極少ないため、不妊になる傾向が強い。正常核型細胞と混ざっているモザイク型と正常細胞が見当たらない非モザイク型が存在する。血液による検査で非モザイク型と判定されても、精巣内細胞はモザイクであることもあり、この場合は正常な精子が生産されていることになる。

クラインフェルター症候群は、精子の少なさから拳児を叶えることが非常に困難であったが、近年のICSIとTESEの技術進歩によりその可能性が高くなっている。特に精細管を顕微鏡下で拡大し、精子が存在しそうな精細管を探し出して回収してくるMD-TESE (Micro-TESE) の開発により、成功率はさらに高くなっていると思われる。

それでは、クラインフェルター症候群の患者さんからは、どのくらいの確率で精子が回収できるのか？

参考文献：Aksglaede, L., Juul, A. (2013). Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 168(4), R67–76.

クラインフェルターは新生男児660人に1人程度の率であり、幼児期から思春期にかけて正常男児に比べて顕著に精巣容積が小さい。右図右側写真のように精子形成は起こってなく、成人になるにしたがい、生殖細胞は減少していく傾向にある。したがって、幼少期に精原細胞を凍結保存しておき、将来の自家移植に備えている試みもある。

しかしながら、クラインフェルターの一部には射出精液中に精子を認める場合もあり、11/131 (8.4%) の患者さんに精子を認めたという報告もある。そして少なくとも、8人の生児が誕生している。

とはいうものの、ほとんど症例で射出精液中に精子が認められないため、TESEの適用となる。Table1に示されているとおり、複数の文献をまとめると、TESEでの精子回収率はおおむね50%程度である。通常のTESEで140/332 (42%) の回収率、MD-TESEで234/409 (57%) の回収率であり、単純に両者を比較するとMD-TESEで有意に高い結果である。

FISHによる調査で、クラインフェルター症候群の精子の核型正常性は、報告により50~94%と幅がある。

クラインフェルター由来の精子をICSIして47,XXYの児になったという報告もあるが、おおむね正常核型の児が生まれている。しかし、クラインフェルター由来の胚を、X染色体関連の異常を持った症例をコントロールとしてPGDにより調査した結果、性染色体異常が13.2 vs 3.1%で常染色体異常が15.6 vs 5.2%と、クラインフェルター由来の胚で異常が高かった。性染色体に注目すると、X-モノソミー、Y-モノソミー、XXX、XXY、とそのモザイクが存在していたが、興味深いことにXXYは見当たらなかった。全体では54%の胚が正常で、性差は1:1であった。

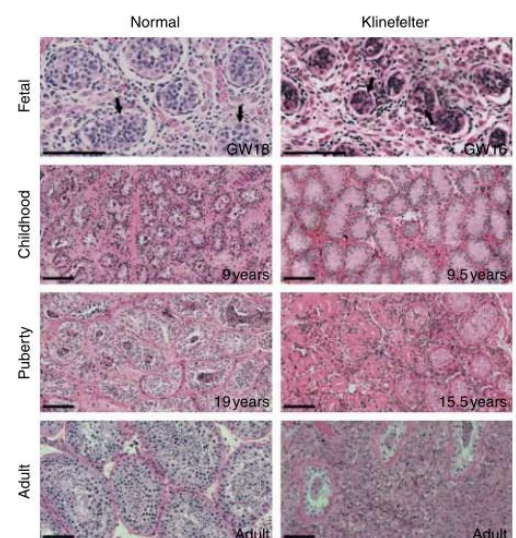


Figure 1 Histological sections from testicular biopsies from boys of various ages with normal testicular function (left panel) and from boys with nonmosaic Klinefelter syndrome (right panel). From fetal life until puberty the testicular architecture seems similar except that the number of germ cells is markedly reduced in the sample from the prepubertal Klinefelter boy. During and after puberty gross morphological changes with widespread degeneration and hyalinization of the seminiferous tubules in the Klinefelter subject are noted. In the adult most of the biopsy consists of clumps of Leydig cells. Bars represent 100 μ m. Gonocytes are indicated by arrows (reprinted from Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K & Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatrica* 2011 **100** 793–806, with permission).

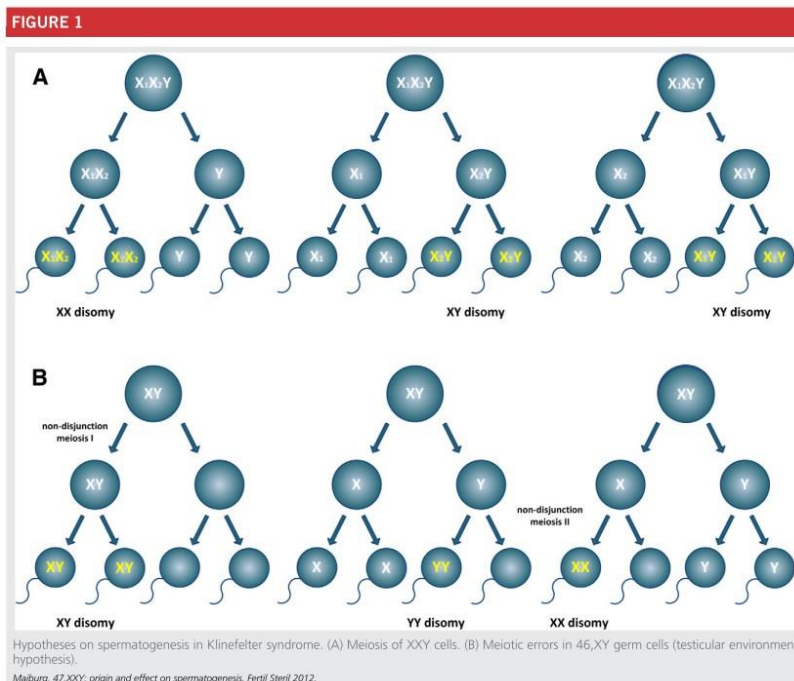
Table 1 Success rates of sperm retrieval with TESE and micro-TESE in patients with Klinefelter syndrome.

References	No. of patients	No. of mosaics	No. of attempts	Success rate (%)	Parameter(s) affecting success rate (significance)	Parameter(s) not affecting success rate	Live born children
	患者数	モザイク		精子回収成功率			生児数
TESE							
(12)	15	None	NA	8/15 (53)	NE	NE	2
(59)	7	None	9	4/7 (57)	NE	NE	1
(60)	20	None	NA	8/20 (40)	NE	NE	7
(61)	12	None	NA	5/12 (42)	NE	NE	6
(62)	20	None	NA	9/20 (45)	Higher basal testosterone concentration ($P < 0.005$) Response to hCG ($P < 0.002$) Testicular volume ($P < 0.05$)		NA
(63)	24	None	NA	12/24 (50)	NE	NE	5
(64)	18	None	NA	5/18 (28)	Inhibin B		1
(65)	11	None	NA	6/11 (55)	NE		1
(56)	36	11	NA	10/36 (28)	Mosaicism (significant)	Not FSH, testosterone, testicular volume, and age	2
(66)	50	None	NA	24/50 (48)	Low FSH ($P = 0.04$)	Testosterone, gynecomastia, testicular volume, and age	NA
(67)	51	None	NA	26/51 (51)	Age ($P < 0.001$)	Testosterone, LH, FSH, and testicular volume	12
(69)	17	None	NA	6/17 (35)	Age ($P < 0.05$)		8
(70)	27	None	NA	8/27 (30)	Age ($P = 0.002$)		5
(71)	24	None	NA	9/24 (38)		Age and reproductive hormones	NA
Total	332			140/332 (42)			50
Micro-TESE							
(72)	42	3	54	29/42 (69)	NE		21
(68)	10	None	NA	6/10 (60)	NE		3
(73)	74	None	NA	42/74 (57)	Age ($P = 0.002$)	LH, FSH, or testosterone	NA
(74)	26	None	NA	13/26 (50)	None		2
(75)	68	None	91	45/68 (66)	Response to preoperation treatment		28
(76)	33	None	39	22/33 (67)	NE		NA
(77)	106	None	NA	50/106 (47)	Age		29
(57)	50	None	NA	27/50 (54)	NE		NA
Total	409			234/409 (57)			83
Total	741			374/741 (50)			133

NA, not available; NE, not evaluated.

また、Table1 の参照文献 77 では Micro-TESE による精子回収率が、クラインフェルター症候群 47%、非閉塞無精子症 (non obstructive azoospermia; NOA) 50%であったと報告されていた。

Bakircioglu, M. E., Ulug, U., Erden, H. F., Tosun, S., Bayram, A., Ciray, N., Bahceci, M. (2011). Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertility and sterility*, 95(5), 1696–9.



左図は、性染色体数異常の精子ができるときの仮説。

図 A の様に精原細胞が既に数異常で XXY の場合、4/12 の確立で XY 精子ができる。

また、図 B の様に精原細胞は正常核型であるが、減数分裂の際に不分離が起こり、性染色体が不均等に分配された場合でも XY 精子になる可能性がある。

これらの XXY 精子が正常核型卵子に受精すると、47,XXY のクラインフェルター症候群になると考えられる。

Maiburg, M., Repping, S., Giltay, J. (2012). The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. *Fertility and sterility*, 98(2), 253–60.