

男性不妊症：Klinefelter 症候群の 顕微鏡下精巣内精子採取術について

川崎医科大学総合医療センター泌尿器科¹⁾ 川崎医科大学泌尿器科学²⁾

原 綾英*¹⁾²⁾・杉山星哲¹⁾²⁾・堀川雄平¹⁾²⁾・上原慎也¹⁾²⁾・宮地禎幸¹⁾

(受付日: 2023 年 8 月 7 日)

抄録:

Klinefelter 症候群 (KS) は、以前は、代表的な非閉塞性無精子症疾患として絶対的男性不妊症と考えられていたが、顕微鏡下精巣内精子採取術 (Microdissection testicular sperm extraction; micro TESE) で精子を採取できれば、その後の顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection; ICSI) で挙児が見込める時代になった。また、現在では、KS の micro TESE の精子採取率は、特発性非閉塞性無精子症よりも高いことがわかっており、KS は、micro TESE の良い適応であると考えられている。しかしながら、KS の micro TESE は、その特異的な精巣所見から精子採取に際し熟練を要する。また、術後のテストステロン低下に留意した診療環境が必要である。2022 年度から一般不妊治療へ保険適応が拡大され、一般泌尿器科にとって、男性不妊症患者の診療機会が徐々に増えることが予想される。今までは診療機会の少なかった KS についても update された知識が必要になるだろう。本稿では、KS の micro TESE について概説する。

(西日泌尿. 86: 39-45, 2023)

キーワード: Klinefelter 症候群, 47,XXY, 男性不妊症, 無精子症, 顕微鏡下精巣内精子採取術

緒 言

近年、これまで不妊治療が困難であった無精子症においても挙児の可能性がある時代となった。1992 年に Palermo ら¹⁾ が顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection; ICSI) での妊娠例を発表し、1999 年に Schlegel²⁾ が顕微鏡下精巣内精子採取術 (Microdissection testicular sperm extraction; micro TESE) を提唱して以来、本邦においても、これらは着実に非閉塞性無精子症の治療として浸透してきている。

Klinefelter 症候群 (KS) は、以前は、代表的な非閉塞性無精子症疾患として絶対的男性不妊症と考えられていたが、micro TESE で精子を採取できれば、その後に ICSI を行うことで挙児が見込める時代になった。特筆すべきは、特発性の非閉塞性無精子症に比べ、はるかに micro TESE での精子採取率が高いことである³⁾。近年の生殖医療の進歩によって、最も恩恵を受けた疾患の一

つが KS と言っても過言でないと考えられている。

2022 年度から一般不妊治療へ保険適応が拡大され 1 年以上が経過するが、我々泌尿器科医の診療環境も徐々に変わりつつある。不妊治療の敷居が低くなったことで、今後も、男性不妊症患者の診療機会がさらに増えることが予想され、今までは診療機会の少なかった KS についても update された知識が必要になるだろう。本稿では、男性不妊症の代表的な疾患である KS について諸家の報告を中心に当院の治療成績を交え概説する。尚、当院の治療成績の提示については、岡山二人クリニック倫理委員会の承認を得ている (IRB No. 2306-1)。

1. Klinefelter 症候群とは

KS は 1942 年に、Klinefelter ら⁴⁾ によって、高ゴナドトロピン、非常に小さな精巣、無精子症および女性化乳房を呈する疾患として報告された。しばらくして、KS に特徴的な表現型は、47,XXY karyotype に起因していることがわかった⁵⁾。現在では、KS の定義は、複数の X 染色体の保有と 1 つ以上の Y 染色体の保有とされているが、KS の 85% 以上が、47,XXY karyotype である^{6,7)}。その他、先天奇形を伴いやすい 48,XXXY,

* 〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下二丁目 6 番 1 号
TEL 086-225-2111, FAX 086-232-8343
E-mail ryoeih@med.kawasaki-m.ac.jp

48,XXYY や低身長である 49,XXXXY などがある^{6,7)}。KS の頻度は 500 ～ 700 人に一人と考えられており、性染色体異常疾患の中で最も多く、原因のほとんどは減数分裂時の染色体不分離と考えられている⁶⁻⁸⁾。本邦において、KS と診断される時期についての明確な報告は存在しない。47,XXY karyotype は、成長過程において 46,XY と比較して、外見や行動に大きな差異が認められないからであろう⁶⁾。また、個体差はあるものの、20 ～ 40 歳の KS において、テストステロン値は同世代の平均値の 2/3 程度は維持されていると考えられている²⁾。デンマークのグループからの報告では、20 % が出生前、35 % が学童期から思春期に診断され、45 % がそれ以降に、主に男性不妊症の原因として診断されている⁹⁾。本邦においても、無侵襲的な出生前遺伝学的検査の普及により、出生前に診断されるケースが増加すると考えられている¹⁰⁾。我々泌尿器科にとって、KS 患者とは男性不妊症もしくは性腺機能低下症を主訴として対峙する頻度が高いが、肥満、脂質異常、耐糖能異常などの代謝障害や心血管疾患の合併、乳癌などの固形癌や非ホジキンリンパ腫などの血液癌の合併にも留意し診療にあたる必要がある^{11,12)}。

2. Klinefelter 症候群の精子採取術について

以前は絶対的男性不妊症と考えられていた KS であるが、micro TESE の普及により挙児が可能な時代になった。2000 年代に入り、KS への micro TESE-ICSI のまとまった報告がなされるようになり、特発性の非閉塞性無精子症よりも精子採取率が高いことがわかってきた¹³⁾。その後、本邦においても、KS への micro TESE-ICSI での挙児の報告が散見されるようになり¹⁴⁾、10 数年を経た現在では、KS は micro TESE のよい適応であることが周知されるようになった。KS の micro TESE の精子採取率について、諸家の報告および当院の成績を Table 1 に示す。精子採取率は、28 ～ 69 %^{13,15-20)} とややばらつきがあるものの、多くの施設で 40 % を越えている。我々の施設では、初回症例 31 例中 19 例 (61 %) で精子が採取でき、概ね諸家の報告と同程度である。一方、46,XY karyotype の micro TESE での精子採取率は 30 % 程度と考えられている²¹⁾。

Conventional TESE での KS の精子採取率は 20 % を下回る報告も多く、KS の精巣内および精細管所見から、TESE を行う際は必ず micro TESE でのアプローチが必要である^{7,10)}。自験例の micro TESE の術中所見を供覧する (Fig. 1)。KS の多くの症例で一般的な非閉塞性無精子症とは異なり、Leydig cell の過形成による特

微的な黄褐色な間質の中に退縮した精細管が散在する (Fig. 1A, B)。その中で、最も太い精細管 (Fig. 1C, D) を採取することが肝要である。症例によっては、退縮した精細管のみで太い精細管が皆無な症例もあるが、術者判断で太い精細管があれば、精子を採取できている可能性が高い。出来ることなら、熟練した培養士の同席のものとリアルタイムで検鏡することを推奨する。精細管所見と検鏡所見について術中にフィードバックすることができるのでチーム全体の skill up に繋がる。KS は、矮小精巣であるため、精巣内観察、精巣組織の採取、検鏡および閉創まで、一般的な micro TESE より時間効率が良い。そのため、術者の修練度を高めることで、局所麻酔で行うことが十分可能である。

KS の精子採取についての予測因子として妥当なものは、現状では、年齢のみと考えてよいのではないだろうか^{10,22,23)}。Okada ら²²⁾ は、51 例の KS の TESE で、精子採取率は 25 ～ 29 歳では 81 % (9/11)、30 ～ 34 歳では 73 % (11/15) に対し、35 歳以上では 24 % (6/24) であったと報告している。同様に、Özkan ら²³⁾ の報告では、67 例の KS の micro TESE において、精子の採取できた群の平均年齢は 32.3 ± 4.7 歳であったのに対し、精子の採取できなかった群の平均年齢は 34.9 ± 5.1 歳であった ($p=0.035$)。我々の施設においても、micro TESE の精子採取率は、30 歳未満で 75 % (8/12)、30 歳以上で 58 % (11/19) と若年層で精子採取率が高かった (Table 1)。その他の予測因子として、血中テストステロン値や LH 値、精巣体積などの報告があるが、一定のコンセンサスを得るには至っていない^{10,24)}。

Table 1 Reported outcomes, including our own results, of sperm retrieval in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome

著者	患者 (n)	精子採取患者 (n)	精子採取率 (%)
Yarali et al. ¹⁵⁾	39	22	56
Schiff et al. ¹³⁾	42	29	69
Madureira et al. ¹⁶⁾	65	25	38
Ramasamy et al. ¹⁷⁾	68	45	66
Bakircioglu et al. ¹⁸⁾	106	50	47
Sabbaghian et al. ¹⁹⁾	134	38	28
Guo et al. ²⁰⁾	184	80	43
Our study	31	19	61
age < 30	12	8	75
≥ 30	19	11	58

3. Klinefelter 症候群の micro TESE 後の ICSI について

KS の micro TESE 後の ICSI の出産率は諸家の報告では 30～68%であった^{13,15-19)}。KS の ICSI の成績は、他の非閉塞性無精子症での ICSI と比較して、培養成績、妊娠、出産率は同程度であると考えられている²⁵⁾。Bakircioglu ら¹⁸⁾の報告では、micro TESE 後の ICSI の成績について、KS 群 49 周期と他の非閉塞性無精子症群 125 周期について比較検討しているが、受精率、着床率、妊娠率および流産率はそれぞれ、57% vs 65%, 25% vs 27%, 53% vs 55% および 12% vs 12% であった。

KS において、TESE-ICSI によって、性染色体の異数性が次世代に引き継がれることはないと考えられている。また、出生児の染色体検査について複数の報告がなされているが、出生児の染色体異常は、KS 以外の TESE-ICSI で出現する頻度と差異はない²⁶⁾。これらの染色体異常の出現は 1.5% 程度と考えられており、一般人口のそれが 0.5% であるのに対し若干頻度が高い程度である^{27,28)}。尚、ICSI での出生児の男女比も差異

はないものと考えられている^{18,25)}。

Micro TESE-ICSI の治療成績の向上のために、KS においても、他の TESE-ICSI 同様に、採取精子を凍結なしに直ちに使用する fresh-TESE-ICSI の報告がなされてきた^{3,26)}。ICSI の培養成績および着床率、妊娠率、出産率の向上に寄与するという報告も散見されるが^{16,26)}、Corona ら³⁾によるメタ解析では、凍結精子と比べて、妊娠率、出産率に差異は認められていない。

我々の施設では、精子を採取した 19 例中 16 例に凍結精子を用いた ICSI を行い、81.3% (13/16) で妊娠を認め、62.5% (10/16) で児を得た。いずれの出生児においても染色体異常や健康上の問題を認めていない。

4. Klinefelter 症候群の micro TESE 後の テストステロンの推移について

一般に、micro TESE 後はテストステロンが低下する。特に KS に関しては、テストステロンの低下が顕著であると考えられている^{29,30)}。本邦では、Ishikawa ら²⁹⁾が、非閉塞性無精子症 140 例（うち 40 例が KS）について、micro TESE 後のテストステロン値を術後 18 カ月まで評価している。非閉塞性無精子症では術後のいかなる時

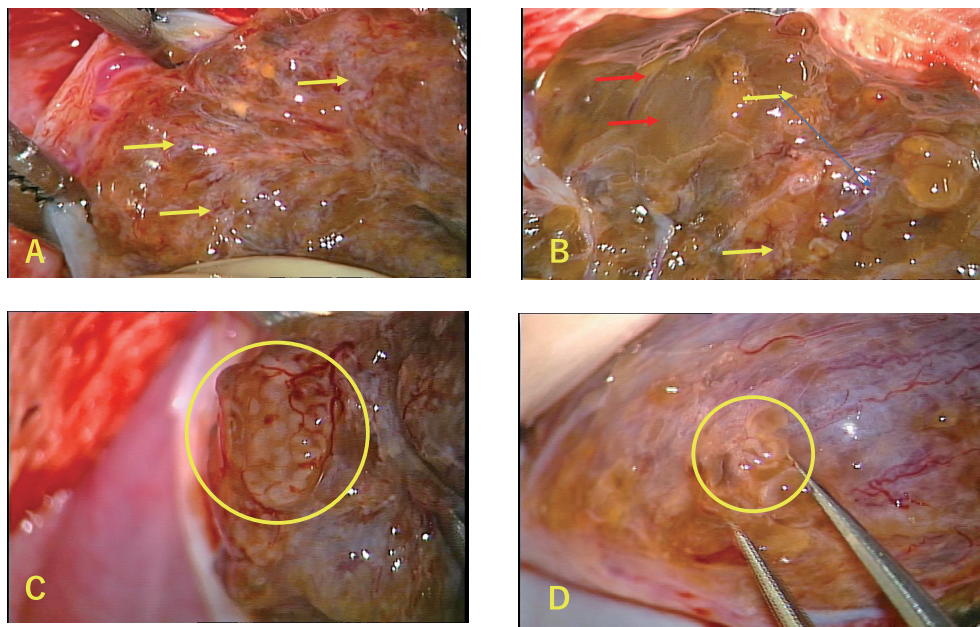


Fig. 1 Surgical findings of micro-TESE for patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome
(A)(B) Testicular findings in patients without sperm retrieval. The unique structure of the yellow-brown colored testes of Klinefelter's syndrome patients.
yellow arrow; very thin seminiferous tubules
red arrow; the unique structure of yellow-brown color in the testes of patients with Klinefelter's syndrome
(C)(D) The testicular findings in patients with sperm retrieval.
yellow circle; thick seminiferous tubules from which sperm is retrieved

点でも統計学的に有意なテストステロンの低下は認めないが、KS 群においては、18 カ月目まで統計学的に有意なテストステロンの低下を認め、baseline の 75 % までしか回復を認めなかった。同様に、Eliveld ら³⁰⁾ による micro TESE 後のテストステロンの推移についてのメタ回帰解析では、KS 群では KS 以外の非閉塞性無精子症群と比較して、テストステロンの低下が顕著かつ baseline までの回復に時間を要する結果であった。KS 群では勃起不全や精神症状などのテストステロン低下に伴う種々の症状が惹起されやすいと言及している。

我々の施設で施行した KS 31 例における初回 micro TESE 後のテストステロンの推移を一次元散布図に示す (Fig. 2)。術前のテストステロン値は 2.47 (0.14 ~ 6.57) ng/ml であったが、術後 3 カ月では 0.76 (0.10 ~ 4.82) ng/mL と統計学的に有意な低下を認め (Wilcoxon 検定, $p < 0.001$)、術後 6 カ月でも回復を認めていない。このように、KS の micro TESE 後は、テストステロン値が低下することを念頭にいれる必要がある。術前のインフォームドコンセントを十分に行い、術後はより注意深い経過観察が必要である。術後に全身倦怠感の持続、性機能低下などのテストステロンの低下に伴う種々の症状が出現した際は、テストステロンの補充を検討すべきである¹⁰⁾。

5. Klinefelter 症候群の 2nd micro TESE について

KS の 2nd micro TESE についての報告は少ないが、推奨されるべきものではないと考える。前述したように、KS の micro TESE 後はテストステロン値の低下が懸念されるが、2nd micro TESE では、さらなるテストステロン値の低下が容易に予想される。Haliloglu ら³¹⁾ は、初回 micro TESE で精子が採取できなかった 18 例に対し 2nd micro TESE を行ったが、精子採取率は 18.4 % (3/18) であった。一方、Özman ら³²⁾ は、125 例の 2nd micro TESE を行い、KS では 50 % (7/14)、KS 以外では 14.4 % (16/111) であった。KS 群において高い精子採取率であった理由として、初回 micro TESE 時の KS 症例への経験不足やテクニカルな問題があった可能性を指摘している。Ishikawa ら³³⁾ は、micro TESE の learning curve が plateau に達するまで 50 例程度を要すると報告している。特に、KS は Fig. 1 で前述したように、KS の多くの症例では、その特有な黄褐色の精巣組織を“dissection”し太い精細管を探していくため熟練を要する³²⁾。まずは、初回 micro TESE で採り残しをしないように、かつ十分な精子数を確保でき

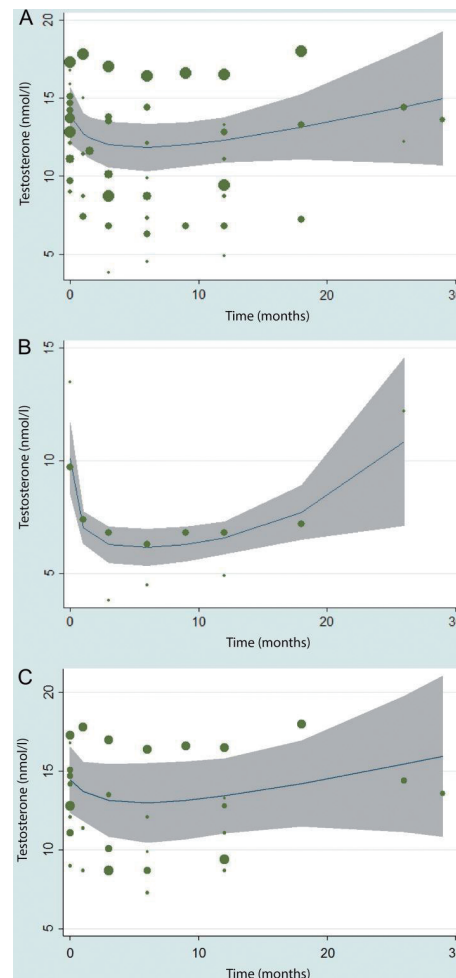


Fig. 2 Overview of mean serum total testosterone levels in men after TESE over time. Total testosterone levels are shown in (A) all men, (B) men with Klinefelter syndrome and (C) men with non-obstructive azoospermia. Eliveld J, van Wely M, Meisner A et al.³⁰⁾ から引用
10nmol/l = 2.88ng/ml=288ng/dl

るような技術の習得と手術環境の整備が重要である。その上で、2nd micro TESE を行う際は十分なインフォームドコンセントを行うべきである。当院での KS の 2nd micro TESE の適応は、初回を他院で行っている症例または初回で精子が採取できた症例に限っている。参考として、当院の KS の 2nd micro TESE の summary を Table 2 に示す。2nd micro TESE を 6 例に施行している。3 例は当院での初回精子採取症例で、1 例で精子が採取でき挙児に至った。3 例は他院での初回精子非採取症例で、1 例で精子が採取できたが、ごく少数の不動精子のみで妊娠には至らなかった。尚、50.0 % (3/6) で

Table 2 Summary of 2nd micro TESE in patients with Klinefelter's syndrome

症例	年齢	精子採取	初回施設	初回精子採取	T ng/ml		T 補充
					術前	術後	
1	27	×	当院	○	3.03	2.20	×
2	35	○	当院	○	0.08	0.07	×
3	41	×	当院	○	0.15	0.10	×
4	36	○	他院	×	1.17	0.46	○
5	40	×	他院	×	1.76	0.94	○
6	40	×	他院	×	2.74	1.21	○

T ; テストステロン

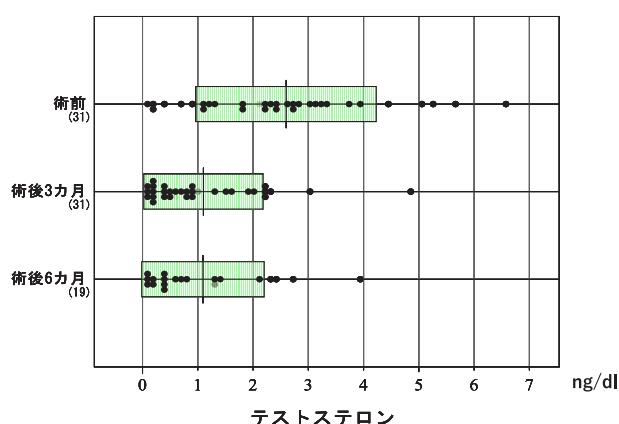


Fig. 3 One-dimensional scatterplot of the testosterone levels over time in patients with Klinefelter's syndrome after micro-TESE

テストステロンの補充を要した。

6. 結 語

KS は micro TESE のよい適応であり、特発性の非閉塞性無精子症よりも精子採取率が高い。また、micro TESE 後の ICSI の安全性も確立されており、精子が採取できれば高率で挙児を得ることが可能である。故に、micro TESE の際は、採り残しには細心の注意を払わなければならない。また、術後はテストステロンが低下するため、術前の十分なインフォームド Consent が必要である。2nd micro TESE の適応については、精子採取の可能性と術後のホルモン補充の可能性などについて症例ごとに慎重な議論がなされるべきである。

文 献

- 1) Palermo, G. et al.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. **340**: 17-18, 1992.
- 2) Schlegel, P. N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal

tissue excision. *Hum. Reprod.* **14**: 131-135, 1999.

- 3) Corona, G. et al.: Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. **23**: 265-275, 2017.
- 4) Klinefelter, H. F. et al.: Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.* **2**: 615-627, 1942.
- 5) Jacobs, P. A. and Strong, J. A.: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. **183**: 302-303, 1959.
- 6) Butler, G. et al.: Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. *Arch Dis Child*. **108**: 166-171, 2023.
- 7) Sá, R. et al.: The Klinefelter syndrome and testicular sperm retrieval outcomes. *Genes (Basel)*. **14**: 647, 2023.
- 8) Lanfranco, F. et al.: Klinefelter's syndrome. *Lancet*. **364**: 273-283, 2004.
- 9) Aksglaede, L. et al.: Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: A Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* **100**: 793-806, 2011.
- 10) Shiraishi, K. and Matsuyama, H.: Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol*. **18**: 140-150, 2018.
- 11) Kanakis, G. A. and Nieschlag, E.: Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. **86**: 135-144, 2018.
- 12) Ji, J. et al.: Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int. J. Cancer*. **139**: 754-758, 2016.

- 13) Schiff, J. D. et al. : Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **90** : 6263–6267, 2005.
- 14) Okada, H. et al. : Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertil. Steril.* **84** : 1508, 2005.
- 15) Yarali, H. et al. : TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome : A comparative study. *Reprod. Biomed. Online.* **18** : 756–760, 2009.
- 16) Madureira, C. et al. : Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology.* **2** : 623–631, 2014.
- 17) Ramasamy, R. et al. : Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J. Urol.* **182** : 1108–1113, 2009.
- 18) Bakircioglu, M. E. et al. : Klinefelter syndrome: Does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia ? *Fertil. Steril.* **95** : 1696–1699, 2011.
- 19) Sabbaghian, M. et al. : Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology.* **83** : 107–110, 2014.
- 20) Guo, F. et al. : Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. *Fertil Steril.* **114** : 997–1005, 2020.
- 21) Takeda, T. et al. : Chromosomal anomalies and sperm retrieval outcomes of patients with non-obstructive azoospermia : a case series. *Andrology.* **5** : 473–476, 2017.
- 22) Okada, H. et al. : Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* **84** : 1662–1664, 2005.
- 23) Özkan, B. et al. : Predictive factors and intracytoplasmic sperm injection results for sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in patients with Klinefelter syndrome. *Urology.* **161** : 59–64, 2022.
- 24) Rohayem, J. et al. : Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology.* **3** : 868–875, 2015.
- 25) Plotton, I. et al. : Klinefelter syndrome and TESE-ICSI. *Ann Endocrinol (Paris).* **75** : 118–125, 2014.
- 26) Barros, P. et al. : Clinical outcomes of 77 TESE treatment cycles in non-mosaic Klinefelter syndrome patients. *JBRA Assist Reprod.* **26** : 412–421, 2022.
- 27) Bonduelle, M. et al. : Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum. Reprod.* **17** : 671–694, 2002.
- 28) Hall, H. et al. : Meiosis and sex chromosome aneuploidy : how meiotic errors cause aneuploidy ; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev.* **16** : 323–329, 2006.
- 29) Ishikawa, T. et al. : Serum Hormones in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *J. Urol.* **182** : 1495–1499, 2009.
- 30) Eliveld, J. et al. : The risk of TESE-induced hypogonadism : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* **24** : 442–454, 2018.
- 31) Haliloglu, A. H. et al. : Should repeated TESE be performed following a failed TESE in men with Klinefelter Syndrome ? *Andrology.* **2** : 42–44, 2014.
- 32) Özman, O. et al. : Efficacy of the second microtesticular sperm extraction after failed first microtesticular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* **115** : 915–921, 2021.
- 33) Ishikawa, T. et al. : Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* **94** : 1008–1011, 2010.

MALE INFERTILITY : MICRODISSECTION TESTICULAR SPERM
EXTRACTION FROM PATIENTS WITH KLINEFELTER'S SYNDROMERYOEI HARA, SEITETSU SUGIYAMA, YUHEI HORIKAWA,
SHINYA UEHARA AND YOSHIYUKI MIYAJI

Department of Urology, Kawasaki Medical School General Medical Center, Okayama, Japan

RYOEI HARA, SEITETSU SUGIYAMA, YUHEI HORIKAWA AND SHINYA UEHARA

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Abstract :

Klinefelter's syndrome (KS) was previously believed to cause absolute male infertility as a representative form of non-obstructive azoospermia. However, it is now possible for individuals with KS to bear children if sperm can be retrieved using microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Moreover, the current success rate of sperm retrieval by micro-TESE in KS patients is higher than that in patients with idiopathic non-obstructive azoospermia, and micro-TESE is indicated for patients with KS. However, the performance of micro-TESE for sperm extraction in KS patients requires special skills due to specific testicular findings. In addition, an appropriate medical environment is needed to address the postoperative reduction of blood testosterone levels. With infertility treatment receiving insurance coverage in FY2022, it is anticipated that the performance of male infertility treatment in general urology departments will increase. Although the opportunities to treat KS have previously been limited, knowledge about KS should be updated. This report reviews the performance of micro-TESE in patients with KS. (Nishinohon J. Urol. **86** : 39-45, 2023)

key words : Klinefelter's syndrome, 47,XXY, male infertility, azoospermia, microdissection testicular sperm extraction
