

完全型精巢性女性化症の内分泌学的ならびに電顕的検討

宮崎医科大学産科婦人科学教室 (主任: 森 憲正教授)

河野 通久 安田 博 宮川 勇生 森 憲正

Endocrinological and Electron Microscopical Studies on the Complete Form of Testicular Feminization Syndrome

Michihisa KAWANO, Hiroshi YASUDA, Isao MIYAKAWA
and Norimasa MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College, Miyazaki

概要 23歳の完全型精巢性女性化症 (Tfm) 症例について内分泌学的, 電顕による形態学的検討を行った。

1. 末梢血 testosterone (T), DHEA, estrone (E_1) 値, 尿中17-KS 値は成人男子正常域を超えて上昇, しかも下垂体性 gonadotropin, 特に血中 LH 濃度の著しい上昇が認められた。

2. 精巣静脈血で T, E_1 , estradiol (E_2), progesterone (P) 濃度は著しい高値を示し, その末梢血濃度は精巣摘除後速やかに低下した。精巣の電顕所見では Leydig cell に活発な steroid hormone 産生像が認められた。以上はこれらのホルモンが Leydig cell で産生されていることを証明するものと思われる。

3. 10,000単位/日, 2日間の hCG 投与は gonadal steroid 血中濃度を上昇させたが, 225単位/日, 2日間の hMG 投与はなんら変化を起こさなかったこと, LH-RH に対して LH は過大に反応したが FSH の反応は不良でその血中濃度と反応性に解離がみられたこと, 精巣摘除後血中 LH は6時間で上昇し始めたが FSH は24時間でも変化がなかったことより LH は gonadal steroid 産生を刺激しそれらを介した feed back 機構により迅速に調節されているが, FSH は steroid 産生には関与せず, その分泌調節には feed back 別の機構とは異なる別の機構の存在が推測された。

4. 精細管は二種の細胞で占められ管腔を欠如していた。二種の細胞はいずれも Sertoli cell で, 数が多く電子密度の低い未熟型と電子密度の高い成熟型であった。精祖細胞の存在は確認できなかった。

Synopsis A 23-year-old patient with a complete form of testicular feminization syndrome (Tfm) was examined endocrinologically and morphologically by electron microscopy.

1. Serum testosterone, DHEA and estrone concentrations and the urine 17-KS concentration were higher than in adult males. Furthermore, serum pituitary gonadotropins, especially LH, were increased.

2. We found that testicular venous testosterone, estrone, estradiol and progesterone were remarkably increased compared with their peripheral concentrations, and that circulating concentrations decreased rapidly after gonadectomy. The electron microscopic study showed active steroidogenesis in Leydig cells. We believe that these results prove that these steroids are produced in Leydig cells.

3. We found that the administration of 10,000 IU/day of hCG for 2 days increased serum gonadal steroids but that of 225 IU/day of hMG for 2 days did not, that LH responded strongly to LH-RH but FSH response was weak, and that after gonadectomy serum LH immediately increased but FSH did not change for at least 24 hours. From these results, we assume that FSH is not related to steroidogenesis and that the mechanisms regulating serum LH and FSH are different.

4. The seminiferous tubules were occupied by two kinds of cells. Both kinds were Sertoli cells, one of which was numerous and of low electron density indicating an immature type, and the other was of high electron density indicating a mature type. Spermatogonia were not detected.

Key words: Testicular feminization syndrome • Endocrine profile • Ultrastructure

緒 言

細胞遺伝学的性および生殖腺の性分化は男性でありながら表現型は女性である精巢性女性化症

(Tfm) は標的細胞におけるホルモン作用発現機序の解明に, また性腺分化以降の性分化機序の解明に重要な情報を与えたが, いまだ十分解明され

ていない成人男子の視床下部・下垂体・性腺系調節機序解明や精子形成 (spermatogenesis) 発現機序解明にも手掛かりを与えている。しかしなお、この症候群に内在する解明されるべき問題点は多いと考えられる。精細管の電顕像もその一つで、報告例が少なく、所見には不一致がみられる。電顕像の確立はアンドロゲン不応と性腺異常の因果関係を解明する糸口になるものと期待される。

我々は完全型 Tfm 症例を経験し、内分泌学的ならびに電顕を含めた形態学的検討を行い興味ある知見を得たので報告する。

症 例

症例：23歳3カ月，未婚，戸籍上女性。

家族歴：両親は健在で血族結婚ではなく，同胞4人中3人の姉は皆結婚しそれぞれ子供を有しており，弟にも特に異常を認めない。

既往歴：5歳の時両側鼠径ヘルニアでヘルニア嚢の縫縮術を受けた。

現病歴：15歳頃から月経が発来しないことおよび腋毛，恥毛のないことを気にし始め，昭和57年12月原発性無月経を主訴として当科を受診した。

現症：身長163cm，arm span 156.8cm，体重46.6kg，血圧105/70mmHg，腋毛，恥毛は欠如していた。乳房の発育，乳輪の径は正常であるが乳頭の発育は不良で Marshall & Tanner の分類の Stage 3であつた。外陰は正常女性型を示したが，大陰唇，小陰唇の発育はやや不良で，双合診で膣は深さ約4cmの盲端に終わり，子宮腔部を認めず，子宮体部および両側付属器を触知しなかつた。

検査成績：末梢血白血球染色体分析では46, XYを示し，Y染色体の存在は Quinacrine による蛍光バンド分析法で確認した。トルコ鞍撮影では異常なく，血清電解質は Na 142mEq/L，K 4.1 mEq/L，Cl 108mEq/L，Ca 8.8mg/dl といずれも正常域内であつた。

内分泌検査成績：表1のように，血中 T, dehydroepiandrosterone (DHEA), E_1 , 尿中17-ketosteroids (17-KS) は成人男子正常域を超え，しかも下垂体性 gonadotropin 特に luteinizing hormone (LH) の著しい上昇が認められた。血中 E_2 , cortisol は正常域内であつた。

開腹所見：骨盤腔内に子宮，卵管は存在せず，腔盲端部に一致して漿膜の軽度の膨隆が認められた。光沢ある白色，平滑な表面をした精巣が左右それぞれ内鼠径輪部の骨盤壁に付着する形で存在した。不完全な精巣上体の存在を確認したが精管は認められなかつた。精巣上体を含めた大きさは右精巣が $4.0 \times 1.9 \times 1.8$ cm 重さ12g，左精巣が $3.7 \times 2.4 \times 2.1$ cm 重さ17gであつた。

診断：核型が46, XY で外性器は女性型を示す疾患のうち，1) XY pure gonadal dysgenesis および XY gonadal agenesis とは性腺が存在すること，血中 T 値が高いこと，二次性徴の発現があることから，2) cholesterol-17, 20-desmolase, 17 α -hydroxylase, 17 α -hydroxypregnene C17-20 lyase, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase の各ステロイド代謝酵素欠損症とは血中 T 値が高いこと，血中 cortisol 濃度が正常で，血圧，血清電解質に異常がないことから，3) 同じアンドロゲン不応性男性化異常のうち不完全型 Tfm とは外性器所見より，4) 5 α -reductase 欠損症とは精管などの Wolff 管由来成分を欠くことおよび外性器所見より鑑別でき，本症例を完全型 Tfm と診断した。

研究方法

1. 内分泌学的検討

下垂体機能に関してはアルギニン負荷テスト，TRH テスト，LH-RH テスト (LH-RH 100 μ g 静脈内投与)，下垂体副腎皮質系に関してはデキサメサゾン抑制テスト，メトピロンテスト，副腎皮質機能に関してはラビッド ACTH テストを施行した。性腺機能に関しては10,000単位/日，2日間筋注による hCG テストおよび225単位/日，2日間筋注による hMG テストを行い血中 T, E_1 , E_2 , P 濃度の変化をみた。術中，左精巣静脈より採血し LH, follicle-stimulating hormone (FSH), T, E_1 , E_2 , estriol (E_3), P 濃度を測定した。また性腺摘除後3, 6, 9, 12, 24時間に採血し LH, FSH, T, E_1 , E_2 , P の動態を調べた。

血中の各種ホルモン濃度は radioimmunoassay で，尿中17-KS は Rappaport 変法，尿中17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) は Phenylhy-

drazine 法により比色法で測定した。

2. 形態学的検討

摘出精巣は hematoxylin-eosin 染色を施し光顕で検討した。電顕的観察には摘出精巣の一部を 2% グルタルアルデヒド (pH 7.4) で固定, 2% 四酸化オスミウム液で後固定, アルコール脱水, Epon 包埋, ウルトラミクロトームで薄切, 酢酸ウラニル, 硝酸鉛の二重染色後, 日本電子 200CX 型電子顕微鏡で観察した。

成 績

1. 内分泌学的検討

アルギニン負荷テストでの GH の反応, TRH に対する prolactin, TSH の負荷前値, 反応はいずれも正常であつた。デキサメサゾン抑制テスト, メトピロンテスト, ラピッド ACTH テストでも正常な反応が認められた。

LH-RH テストでは正常成人男子に比べ, 負荷前 LH, FSH とともに高値で, 負荷後 LH が過大な反応を示したのに対し, FSH は正常ないしやや不良の反応を示し, LH と FSH の反応に差異が認められた (図 1)。

hCG テストでは P の反応は明瞭でなかつたが T, E₁, E₂ は反応し血中濃度が上昇した。hMG テストでは T, E₁, E₂ は全く反応せず, P の反応も不明瞭であつた (図 2)。

表 2 に左精巣静脈血の各種ホルモン濃度を示した。表 1 の末梢血濃度に比べ T, E₁, E₂, P 濃度が著しく高く, 特に E₂ は 20 倍以上, T, E₁ は 10 倍以上の高値を示し, これらのホルモンが精巣で産生されていることが示された。

性腺摘除後 24 時間ですでにホルモン動態に変化が認められた。血中 T 値は摘除後 3 時間で最低値近くまで低下した。血中 E₂ 値も低下し 18 時間で測定不能 (10pg/ml 未満) になり, 血中 E₁, P 値も 24 時間でそれぞれ摘除前の約 1/4 の濃度となつた。一方, 血中 LH 値は摘除後 6 時間ですでに上昇し始め, 以後上昇傾向にあつたが, 血中 FSH 値には明確な動きはなく, LH と FSH に差異が認められた (図 3)。術後 12 日の血中 LH, FSH 濃度はそれぞれ 288.9mIU/ml, 102.6mIU/ml でともに上昇した。

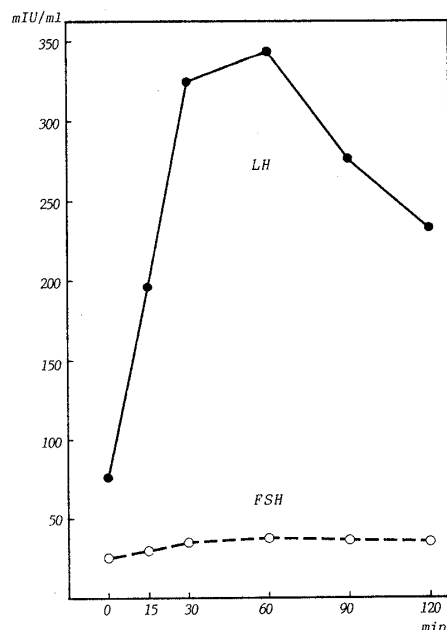


図 1 LH-RH テスト

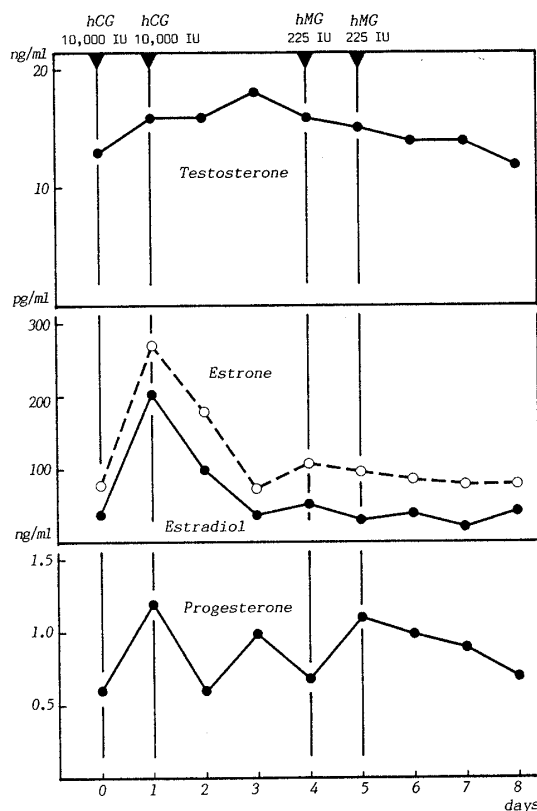


図 2 hCG, hMG テスト

2. 形態学的検討

光顕所見：精巣は左右ともに複数の小結節からなり, 小結節は線維性結合組織で不規則に仕切られ, その中が密に詰まった精細管のみで構成され

表1 術前の内分泌検査成績

Blood		
LH	111.2 mIU/ml	(4.56~5.48)
FSH	24.7 mIU/ml	(5.62~6.78)
Prolactin	22.1 ng/ml	(<30)
Estrogen		
E ₁	120.0 pg/ml	(5~40)
E ₂	36.5 pg/ml	(10~40)
E ₃	<5.0 pg/ml	(0~15)
Progesterone	1.2 ng/ml	(0.16~0.42)
Testosterone	14.6 ng/ml	(4.17~12.00)
DHEA	12.8 ng/ml	(1.2~7.5)
DHEA-S	3,680.0 ng/ml	(500~3,000)
Cortisol	15.9 µg/dl	(4.5~20.0)
Aldosterone	166.0 pg/ml	(47~131)
Urine		
17-KS	9.6 mg/day	(2.0~7.6)
17-OHCS	5.5 mg/day	(1.6~6.7)

LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, E₁: estrone, E₂: estradiol, E₃: estriol, DHEA: dehydroepiandrosterone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, 17-KS: 17-ketosteroids, 17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids.

括弧内は成人男子正常域値

表2 左精巣静脈血中ホルモン濃度

LH	121.5 mIU/ml
FSH	26.9 mIU/ml
Testosterone	150.0 ng/ml
Estrogen	
E ₁	2,034.0 pg/ml
E ₂	919.0 pg/ml
E ₃	<5.0 pg/ml
Progesterone	4.6 ng/ml

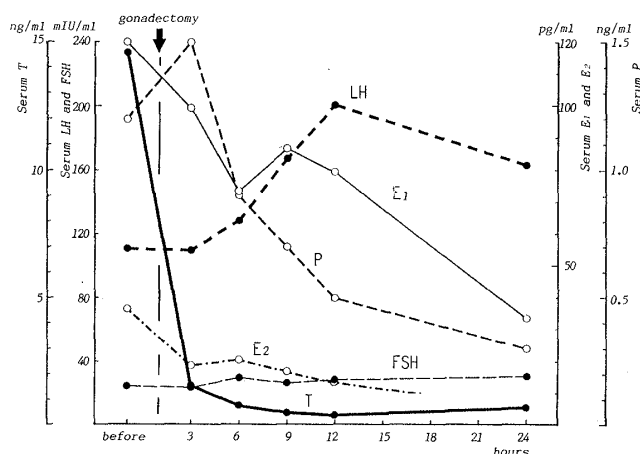


図3 精巣摘除後のホルモン動態
E₂は測定感度以下(10pg/ml未滿)に低下

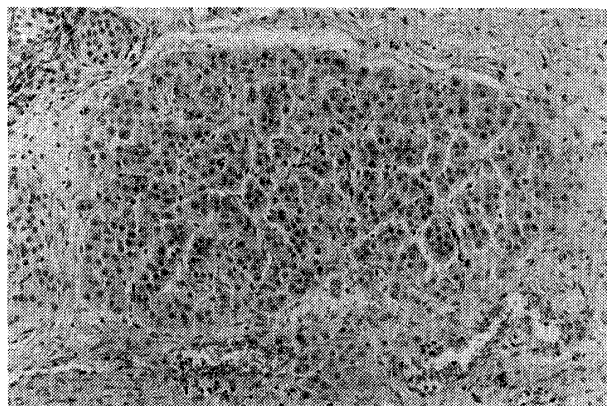


写真1 Leydig cellの集簇, H.E. 染色, ×100

る小結節と, 精細管と間質で構成される小結節があつた。後者の精細管と間質の比率はほぼ同等で, 間質にはほぼ全てが Leydig cell で占められている部分や, 線維性結合組織の割合の多い部分とがあり小結節により, また小結節内でも部位により異なつた像を呈した。小結節間は線維性結合組織で占められ, この中にも精細管と Leydig cell が瀰漫性に存在し, 数カ所に Leydig cell の集簇が認められた(写真1)。精細管は細胞で満たされ管腔は欠如していた。精細管周囲の線維性肥厚はなかつた。精細管を満たす細胞には染色性に富む紡錘形の細胞質を有する細胞と明るく比較的丸い細胞質を有する細胞を区別できた。Müller¹⁴⁾が示すような明確な精祖細胞は認められなかつた(写真2)。

電顕所見: 精細管内には電子密度の低い明るくみえる細胞(PS)と電子密度の高い暗くみえる細胞(DS)が存在した。PSはDSに比べ多数を占めた(写真3)。PSは形の不規則性が少なく円柱状ないし多角形であるが, 精細管壁に付着する一方, 細胞質突起を有し隣接細胞と接していた。核は円形又は卵円形で核小体は辺縁に位置していた(写真3, 4)。細胞質には粗面小胞体, 小胞状の滑面小胞体, ミトコンドリアが認められたがその数は比較的少なかつた(写真5)。DSは不正形で, 精細管壁に付着する一方, 多数の細胞質突起を出し隣接細胞と密に接触していた。核は輪郭不整な紡錘形ないし卵円形で辺縁に位置する明瞭な核小体を有していた(写真4)。この細胞質には拡張した

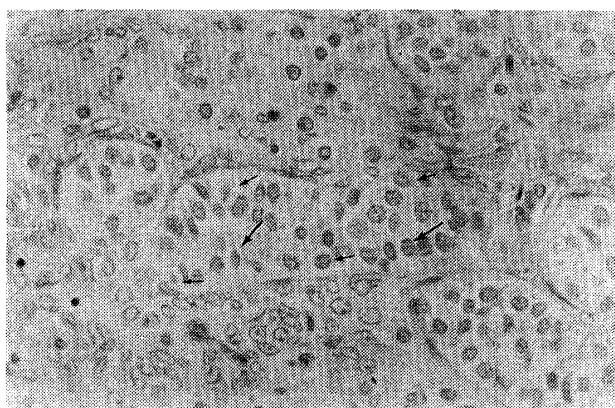


写真2 精細管. 精細管内は暗い紡錘形の細胞 (大きい矢印) と明るい丸い細胞 (小さい矢印) で占められていた. H.E. 染色. $\times 300$

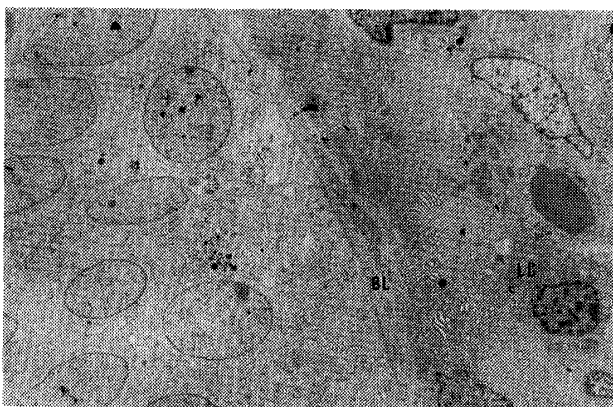


写真3 精細管電顕像. pale Sertoli cell (PS) は dark Sertoli cell (DS) に比べ数が多く精細管内には PS が密に詰まっている部分が認められた (BL より左側). BL: basal lamina, LC: Leydig cell. original $\times 2,000$

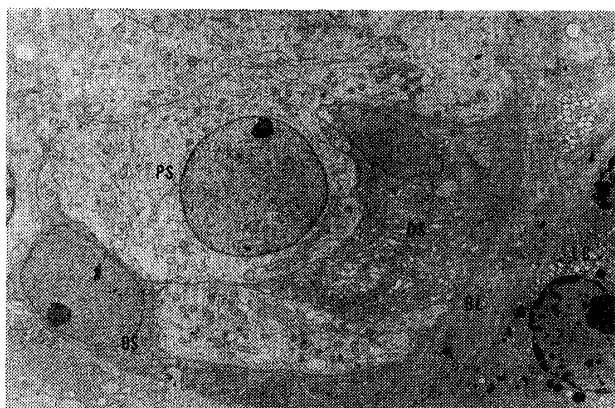


写真4 精細管電顕像. 精細管内には電子密度の低い pale Sertoli cell (PS) と電子密度の高い dark Sertoli cell (DS) の二種が認められた. BL: basal lamina, LC: Leydig cell. original $\times 3,000$

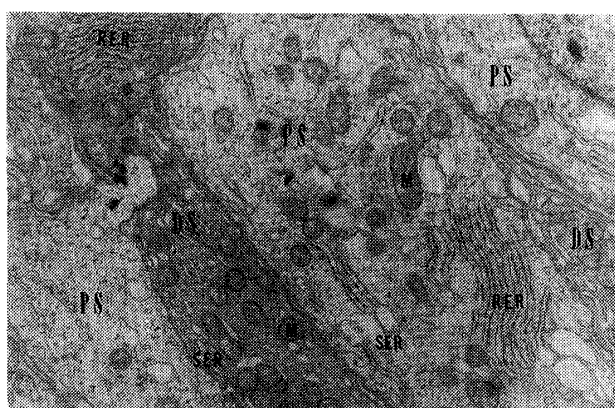


写真5 pale Sertoli cell (PS) と dark Sertoli cell (DS) の電顕像. DS の細胞質には拡張した細管状の滑面小胞体 (SER), 粗面小胞体 (RER), 球形ではほぼ同一の大きさのミトコンドリア (M) が PS に比べ多数含まれていた. original $\times 10,000$

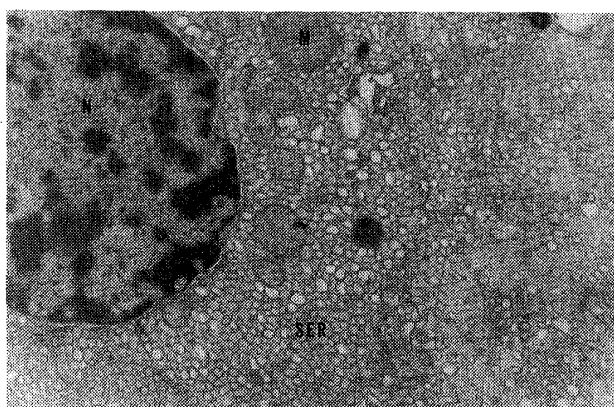


写真6 Leydig cell の電顕像. M: mitochondria, SER: smooth surfaced endoplasmic reticulum, N: nucleus. original $\times 10,000$

細管状の滑面小胞体, 粗面小胞体, 球形ではほぼ同一の大きさのミトコンドリアが PS に比べ多数含まれていた (写真5). DS はその形態より明らかに Sertoli cell と考えられた.

Leydig cell の形態は特徴的で, 核は比較的小さく所々核膜に陥凹がみられ内側核膜に接してヘテロクロマチンが並び明瞭な核小体を有した. 滑面小胞体が極端に発達し, 細胞質は拡張し小胞状となつた滑面小胞体で占められていた. ミトコンドリアも豊富でそのクリスタは管状ないし小胞状を呈していた. これらは steroid hormone 産生細胞に共通の所見であり, ここで活発な steroidogenesis が行われていることが示された.

Reinkeの類結晶は認められなかつた(写真6).

考 察

XY 遺伝子より X-Y 抗原を介した性腺の男性化, 精巣からの Müllerian regressive hormone と T による内, 外性器の男性化そして二次性徴の発現という一連の男性化の過程のなかで, Tfm は T およびその活性型である 5α -dihydrotestosterone (DHT) に対する receptor が欠如ないし欠乏しているために発現する症候群であり, 完全型 Tfm は46, XY の核型を持ちながら表現型は全くの女性(腋毛, 恥毛は欠如)で, 精巣を有し血中 T 値は成人男子正常域内かそれ以上でしかも血中 LH 値が高いことを特徴とする.

精巣静脈血中 T, E_1 , E_2 , P 濃度の著しい高値, 精巣摘除後の速やかな末梢血中濃度の低下, 電顕で認められた Leydig cell の活発な steroid hormone 産生像はこれらの hormone が Leydig cell で産生されていたことを証明するものと思われる.

hCG 負荷により血中 gonadal steroid 濃度が上昇したことは LH が Leydig cell に作用し steroid hormone 産生を刺激していることを示している. hCG テストの成績に関するこれまでの報告は陰性とするものがほとんどである²⁾⁴⁾²¹⁾が, Tfm では LH の血中基礎値が高く常に刺激状態にあるため一回3,000から5,000単位の少ない hCG 投与量には明瞭に反応しなかつたためと考えられる. 一方, hMG 負荷では反応がなかつた. 投与量の問題も考えられるが, 血中 FSH 基礎値はそれ程高くないので臨床的に最も多い量である225単位/日で反応がなかつたことは FSH は steroid hormone 産生には関与していない可能性が高いと思われる.

Tfm では中枢でも DHT receptor を欠如する⁶⁾ので negative feed back 効果が働かず血中 LH 濃度が上昇し LH-RH にも過大に反応したことは当然と言える. 一方, 血中基礎値は軽度上昇を示しながら LH-RH に対する反応はむしろ不良であつた FSH の解離は大変興味深い. FSH の LH-RH に対する低反応は幾つか報告されている⁵⁾¹³⁾. 低反応の原因としてまず考えられるのは

gonadal steroid による feed back 効果である. Tfm では血中 estrogen (E) 濃度が高く, しかも視床下部には aromatization 活性が存在し, T は E に conversion される¹⁵⁾¹⁸⁾ので Tfm の視床下部 E 濃度は正常成人男子より高いと考えられる. FSH に対する T の feed back 機構は正常成人男子においても存在しない¹²⁾が, E による feed back 機構は存在する¹²⁾¹⁶⁾¹⁹⁾ので Tfm では gonadal steroid を介した feed back 効果は確かに正常成人男子以上に FSH に抑制的である. このことは FSH 低反応の一説明にはなりうるが末梢血中 FSH 濃度上昇の説明にはならない.

精巣摘除後の LH と FSH の動態の差異はこの FSH 解離の原因をより明確にしている. Tfm において E_2 は LH と FSH 両者に抑制効果を有し, P も E_2 と協調して両者に抑制効果を有する¹⁷⁾が, 成人男子で LH のみに抑制効果を有する T は Tfm ではその効果を有さない¹²⁾ので, Tfm では gonadal steroid の抑制効果は LH に対しても FSH に対してもほぼ同等と考えられる. したがって精巣摘除の LH, FSH に及ぼす影響も同等と考えられる. FSH が gonadal steroid による feed back のみにより調節されていると仮定するならば精巣摘除後の gonadal steroid 濃度低下に反応して LH が上昇したように FSH も上昇すると考えられるが, FSH は少なくとも24時間明らかな動きをみせずその後上昇を開始した. 岩成ら¹⁾の報告ではその後の FSH の上昇は著しく, gonadectomy 23日後には LH と値が逆転している. これらのことは FSH 分泌調節が feed back 機構のみによるものではないことを示し, 比較的代謝されにくい精巣産生性 FSH 抑制物質を介した機構が存在することを推測させる. このような調節機構の可能性については他にも報告¹²⁾¹³⁾²¹⁾があり, Franchimont et al.⁸⁾は FSH 分泌を抑制する蛋白様物質 inhibin の存在を仮定している. おそらく本症例では精子形成障害に対して FSH 抑制物質の産生が抑えられ血中 FSH 濃度が上昇していたものと考えられる. このように Tfm では二つの FSH 分泌調節機構が正反対に, すなわち gonadal steroid を介した feed back 機構は抑制

的に, FSH 抑制物質を介した機構は促進的に作用しており, このことが FSH 解離の原因と考えられるが, この二つの調節機構が互いにどのように関わり合っているかについては不明である。

これまでの Tfm 精巣の電顕所見は Leydig cell に関しては一致している^{7)9)~11)20)}が, 精細管に関しては一致していない。共通所見は精細管のほとんど又は全てが dark cell と clear cell で占められているということで, 我々の検討もこれに一致した。しかしその解釈が報告者により clear cell を精祖細胞, dark cell を成熟型の Sertoli cell とするもの⁹⁾¹¹⁾, clear cell を未熟な Sertoli cell, dark cell をその変性型とするもの⁷⁾¹⁰⁾, 未熟型と成熟型の Sertoli cell とするもの²⁰⁾に分かれる。形態より dark cell が Sertoli cell であることについてはいずれの報告も一致しているが clear cell が Sertoli cell か精祖細胞かについては一致していない。Müller¹⁴⁾は生後 2 カ月から 19 歳までの Tfm 患者 12 名の精細管を光顕で調べたところ 5 歳以下では germ cell の数は正常範囲内であつたが 7 歳以上では欠如するか稀に局在するのみであり, 特に腹腔内に精巣が存在した場合には高率に欠如したと報告している。1 例又は 2 例の少数例の報告が混乱の一因となつていることを考えると多数例に基づくこの報告はより信憑性が高いと思われる。この報告およびその形態的特徴から dark cell よりも数の多い clear cell は精祖細胞ではなく Sertoli cell と判断される。dark Sertoli cell (DS) は pale Sertoli cell (PS) 以上に形態が分化し, 細胞小器官に富み, 空胞形成などの変性像がないことから変性型ではなく成熟型の Sertoli cell, PS は形の不規則性が少なく円形又は卵円形の核を有し細胞小器官に乏しく, より未熟型の Sertoli cell であると考えられる。思春期前正常男子の精細管には多数を占め紡錘状ないし楕円形の核を有する未熟型の Sertoli cell とその母細胞となる少数で卵円形の核を有するやや大型の Sertoli cell の二種が存在することが知られている⁴⁾が, Tfm の二種の Sertoli cell はこれらとは明らかに異なる。未熟型 Sertoli cell はアンドロゲン不応, 精子形成欠如で説明されるとしても, 何故成熟型 Ser-

toli cell が存在するのか, どういう役割を果たしているのかは不明であり今後の研究に期待したい。

文 献

1. 岩成 治, 森山政司, 沢田康治, 永原 裕, 村尾文規, 北尾 学: 睾丸性女性化症候群におけるホルモン動態. ホと臨, 31: 447, 1983.
2. 岡美和子, 片渕秀隆, 福島泰斗, 宗村正英, 水元淳一, 前山昌男, 岩政輝男: 興味ある男性仮性半陰陽の 1 例—Müller 管分化を伴う睾丸性女性化症の内分泌学的検討—. ホと臨, 32(春季増刊): 278, 1984.
3. 岡田耕市: 造性機能とその調節. 新臨床泌尿器科全書 8A (市川篤二ら編), 122, 金原出版, 東京, 1984.
4. 坂倉啓夫, 堀口 文, 佐藤和也: 睾丸性女性化症候群の 1 例. ホと臨, 16: 615, 1968.
5. Addison, W.A., Hammond, F.C.B., Tyrey, F.L. and Schomberg, D.W.: Gonadotropin release in patients with androgen insensitivity (testicular feminization syndrome). Obstet. Gynecol., 47: 331, 1976.
6. Attardi, B., Geller, L.N. and Ohno, S.: Androgen and estrogen receptors in brain cytosol from male, female, and testicular feminized (tfm/y[♀]) mice. Endocrinology, 98: 864, 1976.
7. Ferenczy, A. and Richart, R.M.: The fine structure of the gonads in the complete form of testicular feminization syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 113: 399, 1972.
8. Franchimont, P., Chari, S., Hagelstein, M.T. and Duraiswami, S.: Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor 'inhibin' in bull seminal plasma. Nature, 257: 402, 1975.
9. Gordon, G.B., Miller, L.R. and Bensch, K.G.: Electron microscopic observations of the gonad in the testicular feminization syndrome. Laboratory Invest., 13: 152, 1964.
10. Justrabo, E., Cabanne, F., Mechiels, R., Bastien, H., Dusserre, P., Pansiot, F. and Cayot, F.: A complete form of testicular feminization syndrome; A light and electron microscopy study. J. Path., 126: 165, 1978.
11. Kovacs, K., Chalvardjian, A., Horvath, E. and Steinberg, W.: Ultrastructural study of testis in testicular feminization. Arch. Gynäk., 221: 277, 1976.
12. Lacroix, A., McKenna, T.J. and Rabinowitz, D.: Sex steroid modulation of gonadotropins in normal men and in androgen insensitivity syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 235, 1979.

13. *Medina, M., Ulloa - Aguirre, A., Fernandez, M.A. and Perez-Palacios, G.*: The role of oestrogens on gonadotrophin secretion in the testicular feminization syndrome. *Acta Endocrinol.*, 95: 314, 1980.
14. *Müller, J.*: Morphometry and histology of gonads from twelve children and adolescents with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59: 785, 1984.
15. *Naftolin, F., Ryan, K.J. and Petro, Z.*: Aromatization of androstenedione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats. *Endocrinology*, 90: 295, 1972.
16. *Naftolin, F., Pujol-Amat, P., Corker, C.S., Shane, J.M., Polani, P.E., Kohlinsky, S., Yen, S.S.C. and Bobrow, M.*: Gonadotropins and gonadal steroids in androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome: Effects of castration and sex steroid administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147: 491, 1983.
17. *Nicoletti, I., Filipponi, P., Fedeli, L., Santori, P.A. and Santeusano, F.*: Effect of estrogens and progesterone on gonadotropin and prolactin release in a patient with androgen insensitivity. *Obstet. Gynecol.*, 58: 527, 1981.
18. *Ryan, K.J., Naftolin, F., Reddy, V., Flores, F. and Petro, Z.*: Estrogen formation in the brain. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114: 454, 1972.
19. *Sherins, R.J. and Loriaux, D.L.*: Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 886, 1973.
20. *Smith, B.D., Leeson, C.R., Bunge, R.G. and Anderson, W.R.*: Microscopic appearance of the gonads in postpubertal testicular feminization. *Invest. Urol.*, 5: 73, 1967.
21. *Yoshida, K., Utsunomiya, T., Kadota, T. and Yamaguchi, S.*: Danazol suppression of gonadal estradiol-17 β secretion—Report of two sibling cases with a complete form of testicular feminization on gonadal ultrastructure and endocrine status—. *Acta Obst. Gynaec. Jap.*, 36: 133, 1984.

(No. 6368 昭63・4・19受付)