

## 46, XX 남성 1 예

계명대학교 의과대학 산부인과학교실  
이정호 · 강석선 · 김종인

### -ABSTRACT-

### A Case of 46, XX Male

Jeong Ho Rhee, M.D., Seok Seon Kang M.D., Jong In Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

46, XX male is a rare sex chromosomal constitution characterized by the development of bilateral testis in persons who lack a Y chromosome.

The majority of affected persons have normal external genitalia and usually seek medical advice due to infertility, hypogonadism and/or gynecomastia in adulthood.

Although Y chromosomal sequences can be detected in the majority of male subjects with 46, XX karyotype, several studies have shown that approximately 10 % of patients lack Y chromosomal material including the SRY (sex-determining region of Y-chromosome) gene.

Several hypothesis have been proposed to explain the etiology of this constitution.

1. Translocation of the testis-determining factor (TDF) from the Y to the X chromosome or autosome.
2. Acquisition of Y chromosome function by a mutant autosomal or X-linked gene.
3. Undetected mosaicism with Y-bearing cell line
4. Loss of Y chromosome from the XXY Klinefelter zygote.

We experienced a case of 46, XX male who was 30 years old. We report a case with review of the literature.

### Key Words : 46, XX Male

46,XX 남성은 Y 염색체가 없으나 고환이 발육되어 외형상 남성 표현형을 갖는 염색체 질환이다. 발생빈도는 20,000~30,000명 출생남아중 한명으로 보고되고 있으며 임상양상은 대부분이 정상 남성 외성기를 보이며 외형상 특이한 병리 현상을 발견할 수 있으나 성인이 되어 남성 불임을 주소로 병원을 찾는 경우가 대부분이다. 그러나 10-15%의 환자에서는 모호한 외성기를 보여 출생시 또는 유아기에 진단을 받게 된다. 임상 증상 및 이학적 소견은 불임, 왜소고환 및 왜소음경을 보이며 환자의 1/3에서는 여성형 유방을 나타낸다. 염색체 검사상 약 90%에서는 Y-특이적 물질이 발견되나 10%에서는 Y-특이적 물질이 발견되지 않으며 Y-염색체가 없는데 남성 생식조직이 발현되는데 대한 이론은 네가지의 가설로 요약될 수 있는데 첫째는 X 또는 상 염색체와 Y 염색체 사이에서 유전자의 상호 교환이 일어난 경우이고 둘째는 상 염색체 또는 X 연결 유전자의 돌연변이에 의해

서 Y 염색체의 기능을 획득 하는 경우이며 셋째는 Y 특이적 물질을 가지는 일부 조직이 모자이시즘의 형태로 존재하나 발견되지 않는 경우를 생각 할 수 있으며 넷째는 XXY 핵형을 가진 Klinefelter 증후군의 접합자(zygote)로 부터 Y 염색체를 상실 하는 경우 등이다. 저자들은 46,XX 남성 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

환자 : 박 ○ 훈, 30세

주소 : 일차성 불임

현병력 : 환자는 출생 후 남성으로 양육되어 왔고, 정상적인 이차 성징은 발현되었으나 결혼후 일차성 불임을 주소로 본원에 내원하였다.

과거력 : 특이 사항 없음

가족력 : 양친 부모는 정상이며 형제나 남매에 대한 특이한 가족력은 없었다.

이학적 검사소견 : 외모는 정상 남성으로, 발육과 영양상태는 양호하였다. 혈압, 맥박, 체온 및 호흡수는 정상이었고 신장과 체중은 각각 167 cm, 75 kg 이었다.

외부 생식기의 발육은 음낭과 치모는 정상 상태였고, 고환은 3-5cc 정도로 작은 상태였으며 음낭의 윗부분에 존재하였고, 음경은 비교적 작은 편이었다.

### 검사 소견

1) 생화학 검사 : 혈색소, 백혈구, 혈소판 등을 포함한 혈액검사는 정상 범위였고, 간기능 검사, 신장 기능 검사 결과도 정상 소견을 보였다.

2) 내분비학 검사 : 혈청 FSH, LH는 각각 16.9 mIU/ml, 6.79 mIU/ml로 FSH는 증가된 소견을 보였다.

혈청 Testosteron 은 3.83 ng/ml로 정상 범위였다.

3) 정액 검사 : 정액 검사는 두 번 실시하였으며, 정액 양은 4.5 - 5 ml 였고, 정조 세포는 관찰되지 않았다.

4) 염색체 검사 : 염색체 핵형 검사에서는 46, XX로 정상 여성의 염색체 핵형이었다.(Fig. 1)

5) 분자 유전학적 검사 : 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 실시하여 Y-특이적 물질은 발견되지 않았다.

임상 경과 : 일차성 불임으로 관찰 중이다.

### 고 칠

1964년 De la Chapelle에 의해 처음 보고된 46, XX 남

성은 염색체 핵형 검사상 46, XX이나 임상 양상은 대부분 정상 남성 외성기를 보이며, 왜소고환, 무정자증 등을 동반하며, 평균 신장은 정상 46, XY 남성과 정상 46, XX 여성 사이 정도이다.<sup>1</sup>

10~15%는 모호한 외성기, 잠복고환, 요도하열증으로 출생시나 유아기에 진단이 가능하나 나머지 대부분은 성인이 된 후 불임, 왜소고환을 주소로 내원하게 된다. 그 외에 드물게 여성형 유방을 동반하는 경우가 있으며, 극히 드물게 경증의 정신지체, 안구이상을 동반하는 경우도 있다. 남성화는 사춘기때 시작되나, 이 시기에 고환의 크기가 커지는 것은 아니며 사춘기 이후 왜소고환이 나타난다. 내분비학적으로 높은 수치의 FSH, 정상 또는 감소된 양상의 testosterone 수치를 나타낸다.<sup>2</sup> 조직학적으로 미숙하고 발육부전의 고환을 보이며, 정조세포는 관찰되지 않고, sertoli 세포와 Leydig 세포는 정상 또는 중식된 상태이며, 세정관(seminiferous tubule)은 정상이거나 약간 크기가 감소되어 있으며 초자양 변성을 나타낸다.<sup>3,4</sup>

복강내 검사상 반음양의 증거는 없으며, 이는 Sertoli 세포와 Leydig 세포가 기능을 하여 AMH(anti-Müllerian hormone)과 testosterone 을 생산하기 때문이다.<sup>4,5</sup>

성선 생검을 못 할 경우에 난소 조직을 가진 진성 반음양 환자와 구별하여야 하는데 첫째는 염색체 핵형이 46, XX이며 모호하지 않은 남성 외성기를 나타내며, 둘째는 혈청 기초 testosterone수치가 정상이고 셋째는 증가된 gonadotropin 수치를 보인다는 것이다.<sup>6</sup>

세포유전학적으로 46,XX 염색체 핵형을 보이며, 모자 이시증이나, 상염색체의 구조적 이상은 발견되지 않으며, X 염색체는 정상이다.<sup>7</sup>

Fig 1. Normal 46, XX karyotype

분자생물학적으로 Southern blot 또는 PCR을 시행시 Y 염색체가 없으나, 46,XX 남성의 90%는 SRY(sex-determining region of the Y chromosome)를 포함한 Y-특이적 물질을 갖고 있다.<sup>2</sup> Y 염색체가 없는데도 남성의 성선조직 및 내,외부 성기가 어떻게 발현할 수 있는가에 대해 서는 지금까지 몇 가지 가설이 대두되고 있다.

첫째는 X 또는 상 염색체와 Y 염색체 유전자의 상호교환이 발생했다는 설이다.<sup>4,7,9</sup>

성의 결정인자는 Y 염색체의 단완(short arm)으로 알려졌고, Page 등은 고환결정인자(TDF)가 유전지도상 1A2에 있으며, 140 Kb의 염기배열을 갖는 유전자를 ZFY(Zinc finger Y region) 유전자라 하였다. 그러나 ZFY가 없어도 XX 남성의 경우가 발현되는 것으로 보아 Zinc Finger Gene 만으로 고환 결정 인자를 설명 할 수 없으며 현재는 1A1의 35 Kb가 고환결정 인자로 추측되고 있으며 SRY(sex determining region of the Y)라 명명하였다. Y 염색체는 한 쌍의 상염색체가 특수화하여 X와 Y로 분화된 것으로 생각하며 유사한 염기배열을 공유하고 있다. Y 염색체의 단완의 원위부에는 X 염색체의 단완의 원위부와 동일한 염기배열을 갖고 있으며, 이 부분은 남성의 감수분열시 X의 단완과 Y의 단완 사이에 재조합을 형성하기 때문에 pseudoautosomal region (PAR, 위상염색체부)로 알려지고 있다. 1차 감수분열 전기에 TDF를 포함한 Y segment가 X 염색체로 전좌가 일어나는 것으로 보고 있으나 대부분의 46,XX 남성에서 Y 염색체 물질의 양과 남성표현형이 비례하는 것은 아니다.<sup>9,10</sup>

그러나, 위의 실험으로 추론하면 Y 염색체 없이 SRY(Sex Determining region of the Y in mouse) 단독으로 고환 발현이 촉진될 수는 있으나 항상 성전환을 일으키는 것은 아닌 것으로 보인다. Palmer 등은 Y염색체의 일부를 가진 46,XX 개체에서 XX, 남성과 진성 반음양이 나타나는 것은 Y 염색체의 일부가 주위에 있는 유전인자와 상호작용이 있을 것이라고 추론했다.<sup>5</sup>

또한 Fisher 등은 Y 염색체 성 결정 기전에 대하여 남성화를 야기하는 모든 유전자가 Y 염색체에 연결되어 있다는 가설과 Y 염색체 상에는 성 결정 유전자의 표현을 조절하는 조절 유전자가 존재하여 비-Y 성 결정 유전자(Non-Y sex determining gene)가 TDF와의 상호 작용에 의해 일차적으로 성 결정이 이루어진다는 가설을 제시하였는데 현재까지의 연구의 결과로는 후자가 더욱 타당성이 있을 것으로 사료된다.<sup>11</sup>

Y 염색체의 성 결정 인자가 X 염색체로 전사되어 고환의 발육이 일어나는 경우 X 염색체의 비활성화(inactivation) 시기와 정도에 따라 완전한 고환 발육이 일어나면 46,XX 남성의 형태가 되고 기능성 모자이시증(functional mosaicism)에 의해 불완전한 고환 발육이 발생하면 46,XX의 진성 반음양의 형태를 취할 것으로 추론

할 수 있다. 둘째로는 TDF가 발견되지 않는 경우에서 상 염색체 또는 X 염색체 연결 유전자의 돌연변이에 의해서 Y 염색체 기능을 획득한 경우를 생각할 수 있는데 정상적인 부모로부터 한 가계도 내에서 46,XX 남성과 46,XX 진성 반음양이 발견되고, 이들에서 Y 특이적 물질이 발견되지 않는 경우와 46,XY female에서 Y염색체 물질은 발견되지 않는 경우에 생각해볼 수 있다.<sup>3,5,6,10</sup> 이에 대한 실례로는, Y 염색체 물질이 없는 46,XX 진성 반음양과 45,X 혼합 성선 이발생증에서 serological sex-specific antigen (Sxs) 이 존재한다는 것은 X 염색체 또는 상염색체 변이가 있다는 예이다.<sup>12</sup> 최근 상염색체 유전자 돌연변이로 보는 가설로 고환발현을 억제하는 상염색체를 Z라 할 경우, 정상 XY, 남성에서는 SRY가 Z를 억제하여 정상 남성발현이 되고, 46,XX 에서 Z에 변이가 일어날 경우 남성발현을 억제하지 못하기 때문에 남성발현이 발생하고, 46,XY 여성에서 SRY가 존재하더라도 Z 변이가 발생된 경우에 Z는 SRY의 작용을 받지 못하게 되어 남성발현이 억제된다.<sup>13</sup> 46,XY 순수 성선 이발생증의 80%에서 SRY가 발견되나 이 가운데 상당수는 Z변이를 가지는 것으로 추측된다.

셋째는 Y-특이적 물질을 가지는 일부 조직이 모자이시증으로 존재하나 발견되지 않는다는 설이다.<sup>3,7</sup>

현재 주로 말초 혈액의 백혈구 또는 임파구를 사용하여 DNA 분석을 시행하나 일부에서는 고환조직이나 회음부 피부도 추가하자는 견해도 있다. 일본의 한 임상보고에서 염색체 핵형은 46,XX이며 요도하열증과 다고환증이 있는 17개월 된 남아에서 Southern blot과 PCR을 시행하여 말초 혈액의 임파구에서 발견하지 못한 Y-특이적 물질을 고환과 회음부 조직에서 발견함으로써 제한된 일부 조직에서 Y-특이적 물질 일부를 가지는 모자이시증의 예로 보고하고 있다.<sup>14</sup>

그리고 마지막 기전으로 생각할 수 있는 것이 47,XXY 핵형을 가진 Klinefelter 증후군의 접합자(zygote)로부터 Y 염색체가 상실되는 경우도 생각할 수 있다.

결론적으로 저자들은 일차성 불임을 주소로 내원한 부부의 불임 검사중, 30세 무정자증 남편에게서 46,XX 핵형을 확인하고 46,XX 남성으로 진단하여 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### -참고문헌-

- Christine Petit, Albert de la Chapelle, Jacqueline Levilliers, Sylvia Castillo, Bernard Noël, Jean Weissbach. An abnormal Terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. *Cell* 1987;49:595-602.
- C.Boucekkine, J.E.Toubanc, N. Abbas, S. Chaabouni, S. Ouahid, M. Semrouri, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences.

- Clinical Endocrinology 1994;10:733-42.
3. Nacer Eddine Abbas, Jean Edmond Toublanc, Chafika Boucakkine, Marianne Toublanc, Nabeel A. Affara, Jean-Claude Job, et al. A possible common origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites. Hum Genet 1990;84:356-60.
  4. Nacer Abbas, Ken McElreavey, Maryvonne Leconiat, Eric Vilain, Francois Jaubert, Roland Berger, et al. Familial case of 46, XX male and 46, XX true hermaphrodite associated with a paternal-derived SRY-bearing X chromosome. Life sciences 1993;316:375-83.
  5. Peter Koopman, John Gubay, Nigel Vivian, Peter Goodfellow, Robin Lovell-Badge. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 1991;351:117-21.
  6. U.Kuhne, H.P.Schwarz, U. Löhrs, S. Stengel-Ruthkowski, H.Cleve, A. Braun. Familial true hermaphroditism: Paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46, XX) and XX maleness in the absence of Y-chromosomal sequences. Hum Genet 1993;92:571-6.
  7. López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, et al. Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. Clin Genet 1995;48:29-34.
  8. David C. Page, Laura G. Braown, Albert de la Chapelle. Exchange of terminal portion of X- and Y- chromosomal short arms in human XX males. Nature 1987;328:437-40.
  9. Gary D. Berkovitz, Patricia Y. Fechner, Sandra M. Marcantonio, Gail Stetten, Peter N. Goodfellow, Kirby D. Smith, et al. The role of the sex-determining region of the Y chromosome(SRY) in the etiology of 46, XX true hermaphroditism. Hum Genet 1992;88:411-6.
  10. Pramod P. Reddy, Peter R. Papenhausen, Yoon-Mi Suh, Linda M. Riddick, Christopher J. Calvano, James Mandell. XX sex reversal: Molecular analysis of the SRY/ZFY regions. The Journal of Urology 1997;158:1305-07.
  11. Fisher R. The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon;1930.
  12. F. Waibel, G. Scherer, M. Fraccaro, T.W.J.Hustinx, J.Weissenbach, J.Wieland, et al. Absence of Y-specific DNA sequences in human 46, XX true hermaphrodites and in 45, X mixed gonadal dysgenesis. Hum Genet 1987;76:332-6.
  13. Ken McElreavey, Eric Vilain, Nacer Abbas, Ira Herskowitz, Marc Fellous. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. Genetics 1993;90:3368-72.
  14. Yoshida-M, Kakizawa-Y, Moriyama-N, Minowada-S, Higashihara-E, Aso-Y, et al. Deoxyribonucleic acid and cytological detection of Y-containing cells in an XX hypospadiac boy with polyorchidism. The Journal of Urology 1991;146(5):1356-8.

=국문초록=

46, XX 학성을 가진 남성은 드문 염색체의 병적 현상으로서 Y염색체가 없으면서도 양측 고환의 발육이 이루어지는 특성을 갖는다.

이환된 대부분의 환자는 정상적인 외부 성기를 가지므로 성인이 되어서야 불임증, 왜소고환, 여성형 유방 등을 주소로 병원을 찾게되어 진단된다.

대부분의 환자에서는 Y 염색체 특이적 염기서열이 발견되지만 약 10%의 환자에서는 SRY(Y 염색체 성 결정 영역)를 포함한 Y 염색체 특이 유전 물질이 발견되지 않는다. Y 염색체가 존재하지 않으며 고환의 발육이 일어날 수 있는 가설들이 발표되어 왔는데 첫째는 Y 염색체 상의 고환 결정인자가 X 염색체나 상 염색체 상으로 전사된 경우이고 둘째는 상 염색체나 X 염색체 상의 유전자가 돌연변이에 의해 Y 염색체의 기능을 획득 하는 것이며 셋째는 Y 염색체를 가진 모자이시즘의 세포군을 발견하지 못한 경우와 넷째로 Klinefelter 증후군의 접합자에서 Y 염색체 손실이 일어나는 경우 등이다.

저자들은 30세 남성 불임 환자에서 진단된 46, XX 남성 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다

중심 단어: 46,XX 남성, 남성 불임