

診 療

産婦人科における X 染色体異常症例の臨床像についての検討

岩手県立磐井病院産婦人科

*一関病院産婦人科

**東北大学医学部産科学婦人科学教室

新宅 裕子 柳沢 瑩* 上原 茂樹**

高林 俊文** 矢嶋 聰**

Study on the Relationship between clinical Phenotypes
and X Chromosome Abnormalities

Yuko SHINTAKU, Ei YANAGISAWA*, Shigeki UEHARA**,

Toshifumi TAKABAYASHI** and Akira YAJIMA**

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Iwate

*Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinoseki Hospital, Iwate

**Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Key words: X chromosome aberration • Mosaicism • Amenorrhea • Gonadal dysgenesis •
Habitual abortion

緒 言

X 染色体の異常として数的異常である X モノソミー (45, X) が知られるが, 染色体分染法の発達により, 構造異常及びモザイク等種々の異常核型が存在することが明確になった. X 染色体の構造異常については, 核型と臨床像との関係进行分析を試みながされている^{1)~3)}が, 結論を得るには至っていない. 我々は自験例をもとに, X 染色体の数的及び構造異常の頻度, X 染色体異常と表現型との関係进行分析しこれまでの報告と比較検討した.

対象及び方法

1982年から1994年の間に原発無月経, 続発無月経, 習慣流産を主訴に東北大学医学部産科学婦人科学教室で染色体検査を行った症例中, X 染色体に異常を認めた例 (モザイクを含む) を対象とし, 各主訴別の X 染色体異常の頻度, 異常核型と表現型との関係を検討した. 原発無月経は18歳以上で初経未発来のもの, 続発無月経は月経をわずかも認めたものとした. 染色体検査は, 末梢血リンパ球培養により染色体標本を作製し, トリプシン G 分染法により行った.

結 果

表 1 に主訴別にみた X 染色体異常頻度を, 表 2 に各 X 染色体異常の核型, 臨床像を示した. X 染色体の異常は, 原発無月経68例中20例, 続発無月

経16例中 4 例, 習慣流産266例中13例に認められた. このうちモザイクは, 原発及び続発無月経では24例中15例 (62.5%), 習慣流産では13例中12例 (92.3%) であった.

非モザイク例は10例あり, 数的異常が45, X 1 例で, ほかは構造異常であった. 構造異常の内訳は, イソ染色体 2 例, 短腕部分欠失 1 例, 長腕部分欠失 2 例, 環状染色体 1 例, 均衡型相互転座 2 例, 起源不明の不均衡型転座 1 例であった. 非モザイク例は均衡型相互転座の 1 例を除き, 原発あるいは続発無月経を呈していた.

原発無月経, 続発無月経のモザイク例では, 症例20以外の全例で45, X を含んでいた. 習慣流産では45, X 以外に47, XXX, 48, XXXX 等の数的異常が認められたが, 全例で正常核型を含んでおり正常核型のモザイク頻度が88~98%を占めていた. 無月経症例のモザイクでは正常核型を含むものは15例中 4 例で, 正常核型の頻度は習慣流産に

表 1 主訴別にみた X 染色体異常の頻度

主訴	検査数	X 染色体異常		
		非モザイク	モザイク	計
原発無月経	68	7	13	20
続発無月経	16	2	2	4
習慣流産	266	1	12	13

表 2 各 X 染色体異常の核型・臨床像

症例	核 型	モザイク比	主訴	初診時 年齢	身長 cm	体重 kg	乳房	陰毛	LH mIU/ml	FSH mIU/ml	PRL ng/ml	E ₂ pg/ml	P ng/ml	T ng/dl
1	45, X		P	43	147.0	55	B3	PH4	62	112	9.6	<10	0.25	
2	45, X/46, XX	1 : 3	P	18	148.0	64	B3	PH4	32	44	13	<10		48.9
3	45, X/46, XX	25 : 1	P	32	151.5	53	B3	PH4	67.3	57.8	5.1			
4	45, X/ 46, X, r(X)	4 : 1	P	20	140.0	33	B3	PH3	155.2	213.1	7.6	<10	0.13	57.3
5	45, X/ 46, X, r(X)	6 : 1	P	27	148.0	47	B3	PH4	18.2	35.8	30.1	20		
6	45, X/ 46, X, i(Xq)	4 : 1	P	20	145.0	40	B2	PH3	5.4	69.2	3.2	40.8		9.9
7	45, X/ 46, X, i(Xq)	4 : 1	P	20	140.0	44	B2	PH3	13.5	82.9	1.6	<20		
8	45, X/ 46, X, i(Xq)	1 : 3	P	23	143.5	39	B3	PH3	35.4	47.2	9.3	17		
9	45, X/ 46, X, i(Xq)	28 : 7	P	23	150.5	53	B2	PH2	25.3	61.5	16.5	13		
10	45, X/ 46, X, Xq ⁺	9 : 1	P	18	148.0	48	B3	PH3	25.5	55.1	11.1			
11	45, X/ 46, X, +mar	27 : 3	P	26	142.0	36	B2	PH2	29.3	48.1	12.6	<10	0.3	
12	45, X/ 47, XXX	9 : 1	P	19	148.0	45	B2	PH3	136	188	24.8	<10		229
13	45, X/ 47, XXX	26 : 24	P	21	143.0	49	B2	PH3	58.1	128		14	0.3	
14	46, X, i(Xq)		P	18	150.3	53	B2	PH3	67	100	7.1	19.5	<0.2	
15	46, X, i(Xq)		P	21	142.0	49	B3	PH4	25.3	61.5	16.5	13		
16	46, X, del(X) (p11.4)		P	27	135.0	34	B3	PH4	46	64	15			
17	46, X, del(X) (q21)		P	20	162.5	49	B2	PH4	73	106	7.1	12		
18	46, X, r(X) (p22q26)		P	21	140.0	33	B2	PH3	155	213	7.6	<10	<0.2	57.3
19	46, X, Xq ⁺		P	27	141.0	53	B3	PH4	69.6	84.5	14.5	16		
20	46, XX/ 46, X, r(X)	10 : 25	P	19	145.0	41	B2	PH2	53.2	77.5	16.2			
21	45, X/46, XX	5 : 2	S	21	141.0	53	B3	PH3						
22	45, X/46, X, dic(Y)	18 : 7	S	30	143.0	50	B3	PH3	39.6	57.0	11.2	<10		
23	46, X, del(X) (q26)		S	20	161.0	53	B3	PH5	26.5	11.5	14.4			
24	46, X, t(X ; 19) (q22 ; q13.3)		S	33	156.5	64	B4	PH5	29	91	2.0	13.2	0.3	17.7
25	45, X/46, XX	2 : 32	H	31	158.0	58		PH5						
26	45, X/46, XX	2 : 28	H	26	153.0	45	B5	PH5	16.3	18.5				
27	45, X/46, XX	1 : 29	H	33	152.0	59	B5	PH5	19.1	17.1	9.9			
28	45, X/46, XX	2 : 49	H	32	161.0	55	B4	PH5	11.2	8.8	11.0			
29	45, X, inv(9)/ 46, XX, inv(9)	1 : 29	H	29	162.0	58		PH5						
30	45, X/46, XX/ 47, XXX	2 : 22 : 1	H	37	161.0	55	B5	PH5						
31	45, X/46, XX/ 47, XXX	1 : 47 : 2	H	40	149.0	45	B5	PH5	9.6	10.1	15.7			
32	45, X/46, XX/ 48, XXXX	2 : 97 : 1	H	32	155.0	53		PH5						
33	46, X, t(X ; 6) (p11 : q25)		H	36	148.0	45	B4	PH5						
34	46, XX/ 47, XXX	49 : 1	H	31	156.0	59		PH5	10.2	9.4	8.0			
35	46, XX/ 47, XXX	49 : 1	H	29	157.0	48								
36	46, XX/ 47, XXX	49 : 1	H	26	153.0	51		PH5						
37	46, XX/ 47, XX, +B/ 47, XX, +E/ 47, XXX	47 : 1 : 1 : 1	H	34	158.0	52		PH5						

P : 原発無月経, S : 続発無月経, H : 習慣流産, E₂ : estradiol, P : progesterone, T : testosterone
乳房と陰毛の発達段階はタナーの 5 段階評価によった。

比し低く、0～75%の範囲にあった。

低身長は、無月経症例の中でモザイクを含めて、短腕に欠失が存在した症例20例全例で認められた。短腕欠失の内容は、非モザイク例が45,X 1例、イソ染色体2例、短腕部分欠失1例、環状染色体1例、モザイク例は、45,Xを含むもの14例、環状染色体1例であった。短腕に欠失がない症例は4例（症例17, 19, 23, 24）あり、症例19を除いて低身長は認められなかった。習慣流産例では短腕の欠失の有無と身長とのあいだに関連は認められなかった。

原発無月経、続発無月経患者では、内分泌学的検査を行った全症例で高ゴナドトロピン血症、低エストロゲン血症を認めた。症例13及び24では腹腔鏡検査により両側索状卵巣が確認された。無月経患者における乳房、陰毛などの第二性徴の発現には、遅延傾向がみられたが極端ではなかった。ほとんどの症例は、すでに無月経に対する治療を受けていた。第二性徴がホルモン治療によって起こっている可能性があるが、治療内容を明確にできなかったので核型と第二性徴の発来との関係について検討することはできなかった。

考 察

辻⁴⁾は原発無月経患者のX染色体異常の頻度はXモノソミーが12%、転座、欠失等の構造異常が5%と報告している。藤田⁵⁾はターナー症候群の核型は、X染色体長腕のイソ染色体が3.4～17.9%、イソ染色体以外のX染色体構造異常が0.0～10.3%、モザイクの頻度は全体の1/3～1/2に達することを報告している。本研究でも構造異常の中でイソ染色体の頻度が高く、無月経患者でモザイクの占める割合が60%に及んだことは藤田の報告に相応した。

ターナー症候群の臨床像は低身長、翼状頸、外反肘、楯状胸、先天性浮腫、内眼角ぜい皮、性腺形成不全、無月経などである⁶⁾が、婦人科を受診する年齢に達した患者でターナー症候群を疑う臨床像は主として低身長、無月経に限定される。そこで本研究では核型と低身長及び無月経の関係につき検討した。

低身長は短腕モノソミーあるいは短腕の部分欠失を認めた症例に顕著であったが、長腕の部分欠失や転座の症例では認められなかった。これまでの報告でも低身長は短腕の部分欠失で認められるが、長腕の部分欠失では顕著ではないとされており³⁾、X染色体短腕に身長に関する遺伝子座が存

在することが示唆されている⁷⁾。症例19の低身長には起源不明の部分トリソミーが影響を及ぼしたと推測され、詳細の解明には症例の蓄積が待たれる。

無月経症例中、腹腔鏡検査で両側索状卵巣を確認したのは原発無月経、続発無月経それぞれ1例ずつ2例のみであったが、いずれの症例においても高ゴナドトロピン血症、低エストロゲン血症、第二性徴の遅延が認められたことから、性腺形成不全が無月経の主たる原因であると推測された。続発無月経では、初経後、間もなく無月経となる傾向が認められた。しかし中には妊孕性を認めるものもあり、核型と卵巣機能の存続との関係が注目された。

Fraccaro et al.⁸⁾はX染色体短腕欠失を検討しp21よりテロメアまでの欠失では妊孕性をみたもののp11からの欠失では妊孕性がないことから、p11領域に卵巣機能に重要な遺伝子座があると推測している。またSkibsted et al.³⁾はX染色体長腕部分欠失の31例中14例が原発無月経、17例が続発無月経であり、q26—28が卵巣機能に重要な部位とした。本研究で短腕又は長腕の部分欠失の症例は4例あり、del(X)(p11.4)、del(X)(q21)、r(X)(p22q26)は原発無月経、del(X)(q26)は続発無月経を呈していた。4例ともp11又はq26—28領域の欠失が存在しており、卵巣機能の発現に関するこれまでの報告に一致していた。

本研究では均衡型相互転座の2例のうち、切断点が短腕にあるt(X;6)(p11;q25)では妊孕性を認めたが、長腕にあるt(X;19)(q22;q13.3)では続発無月経を来していた。X染色体の相互転座では長腕q13—26に卵巣機能の発現に必須の領域(critical region)の存在が仮定され、その部に切断点がある場合に性腺形成不全となると報告されている⁹⁾¹⁰⁾。過去の症例^{11)~15)}に我々の症例を加えた37例の切断部位と卵巣機能の関係を図1に示した。critical regionの仮説に反して妊孕性を認めたものが切断点q22に2例¹¹⁾¹⁵⁾あったが、ほかは仮説を支持していた。

均衡型相互転座症例における卵巣機能不全の機序について、Sarto et al.⁹⁾やTherman and Patau¹⁶⁾はLyonの仮説¹⁷⁾に基づくX染色体の不活性化が正常X染色体に起こり、異常X染色体による表現型が発現すると推測している。X、Xq⁺(症例19)では起源不明染色体断片が卵巣機能発現に関与する遺伝子活性を阻害したと考えられる

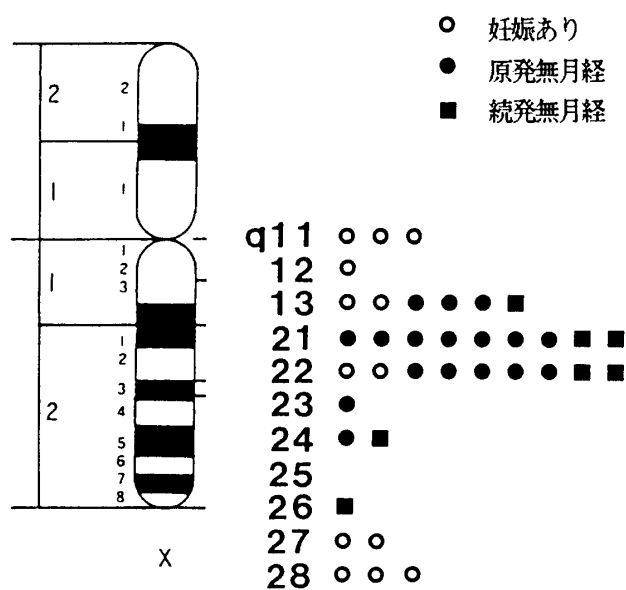


図1 X染色体の切断部位と卵巣機能(X染色体と常染色体との均衡型相互転座37例^{11)~15)}に自験例を追加)

が、詳細は不明である。

習慣流産にX染色体異常の低頻度モザイクが多くみられたことは、Sachs et al.¹⁸⁾やTharapel et al.¹⁹⁾の報告に一致する。モザイク頻度は末梢血のものであり生殖に関係する器官の細胞における頻度を反映するものではないので、末梢血で低頻度でも無視できない場合もありうると考えられる。

臨床場で染色体検査は原発無月経症例や習慣流産症例では行われているが、続発無月経に対しては必ずしも一般的ではない。X染色体構造異常では性腺形成不全に基づく続発無月経以外に表現型の異常を来さない患者(症例23, 24)が存在する。続発無月経患者で、初経後間もなく無月経を来した場合や性腺形成不全が疑われる場合には、治療の方針を決定するために、まず染色体検査を行う必要があると考える。

文 献

1. Wyss D, Delozier CD, Daniell J, Engel E. Structural anomalies of the X chromosome: Personal observation and review of non-mosaic cases. Clin Genet 1982; 21: 145-159
2. Therman E, Denniston C, Sarto GE, Ulber M. X chromosome constitution and the human female phenotype. Hum Genet 1980; 54: 133-143
3. Skibsted L, Westh H, Niebuhr E. X long-arm deletions. A review of non-mosaic cases studied with banding techniques. Hum Genet 1984; 67: 1-5

4. 辻 清. 染色体分析. 仲野良介 編 排卵誘発(産婦人科 Mook) 東京: 金原出版, 1980; 99-110
5. 藤田弘子. 性染色体異常と遺伝相談. 日暮 眞 編 遺伝相談 (小児科 Mook) 東京: 金原出版, 1984; 32: 153-159
6. Bender B. Cognitive development of unselected girls with complete and partial X monosomy. Pediatrics 1984; 73: 175-182
7. de La Chapelle A, Gronman P, Latt SA. Multiple cytogenetic methods used to identify a new structural rearrangement of the human X chromosome. Cytogenet Cell Genet 1978; 20: 204-212
8. Fraccaro M, Maraschio P, Pasquali F, Scappaticci S. Woman heterozygous for deficiency of the (p21-pter) region of the X chromosome are fertile. Hum Genet 1977; 39: 283-292
9. Sarto GE, Therman E, Patau K. X-inactivation in man: A woman with t(Xq-; 12q+). Am J Hum Genet 1973; 25: 262-270
10. Summitt RL, Tipton RE, Wilroy RS, Martens PR, Phelan JP. X-autosome translocations: A review. Birth Defects Orig Art Ser 1978; 14: 219-247
11. Madan K, Hompes PGA, Schoemaker J, Ford CE. X-autosome translocation with a break-point in Xq22 in fertile woman and her 47,XXX infertile daughter. Hum Genet 1981; 59: 290-296
12. Yamashita S, Ito T, Kinashi N, Yakabe A, Takasaki A. Translocation (X; 8) (q22.3; p21.1) in a female with gonadal dysgenesis. 日不妊会誌 1988; 33: 411-414
13. Mijin K, Adzic S, Markovic S, Sulovic V, Matijasevic S. Translocation X; 9(q24; q34) in a girl with ovary dysfunction. Clin Genet 1981; 20: 403-406
14. Chevallier IL, Reid RA, Carrel RE, Sparkes RS. Balanced reciprocal (X; 9) translocation in a girl with primary amenorrhea. Annales de Genetique 1981; 24: 162-164
15. Barnabei VM, Wyandt HE, Kelly TE. A possible exception to the critical region hypothesis. Am J Hum Genet 1981; 33: 61-66
16. Therman E, Patau K. Abnormal X chromosomes in man: origin, behavior and effects. Hum Genet 1974; 25: 1-16
17. Lyon MF. Evolution of X-chromosome inactivation in mammals. Nature 1974; 250: 651-653
18. Sachs ES, Jahoda MGJ, Van Hemel JO, Hoozeboom AJM, Sandkuyl LA. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. Obstet Gynecol 1985; 65: 375-378
19. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: A review. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 899-914

(No. 7720 平7・12・8 受付)