

性異常および Down 症候群症例に対する染色体検索

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任 鈴木雅洲教授)

岡田 正 俊

概要 特定の疾患や症状を対象とした染色体検索に関する報告は数多くある。しかし、多種類の自験例を比較対照して発表した報告はない。著者は、昭和40年9月より昭和42年1月迄新潟大学医学部産科婦人科教室にて、末梢静脈白血球の染色体分析を施行した115例について以下の成績を得た。

1. 染色体分析を施行し得た115例の染色体像は、XX33例、XY22例、XO6例、XO/XX2例、XXY3例、XYY1例、Y異常2例、XX/XY1例、21-trisomy43例、21/G転座2例であった。
2. 性染色体構成XO型6例、XO/XX型1例合計7例のTurner症候群および3例の性染色体構成XXY型Klinefelter症候群を経験した。Turner症候群の臨床症状として、翼状頸、外反時、楯状胸は必発の所見でないことを知った。他に従来報告のない歯列の異常、視野狭窄を認めたことは今後検討する必要がある。
3. その他性異常症例として、Pure gonadal dysgenesis2例(性染色体構成XX, XO/XX)、女性半陰陽2例(性染色体構成XX)、男性半陰陽1例(Y染色体異常)、真性半陰陽1例(性染色体構成XX/XY)、および男性半陰陽が疑われる1例(性染色体構成XY)を経験した。
4. 原発性無月経患者17例中6例(35%)に性染色体異常を発見した。これは文献上佐藤の報告は別として、Jacobs, Philipの報告に一致し、本症患者に高率に染色体異常の存在することを証明した。
5. 短射を認めた症例19例中7例にTurner症候群が存在した。
6. 男性性異常症例19例中6例に性染色体異常を認めた。
7. 染色体分析を行なったDown症候群45例について報告した。染色体構成は21-trisomy型43例、21/G転座2例であった。さらに出生時両親の年齢について検討したが、従来の報告には一致した。

I. 緒言

性異常および各種先天異常症例における細胞遺伝学的検索に関する報告は、1959年以後急激に増加し¹⁾、相次いで新知見が得られて来た。本邦においては、産婦人科領域で佐藤²⁾³⁾、小児科領域で中込⁴⁾の秀れた発表がある。

これら知見と産科婦人科臨床上の立場からの研究および各種先天異常症例における胎芽、胎児病の立場からの解明を試みることは、甚だ重大であり、各種異常症例に対する細胞遺伝学的検索は、今や routine な検査項目の1つになった感がある。しかし染色体研究の面から経験例を集計して発表した報告は、特定の疾患や症状を中心としたもの以外、Takagi⁵⁾の40例の性異常症例の報告が記載されているのみである。

著者は、別報にて性染色質および多核白血球 drumstick に対して検討し、ついで新潟県下5箇所の精薄施設に収容されている児について細胞遺伝学的検索を行なった結果を報告した⁶⁾。本研究では、昭和40年9月より昭

和42年1月迄新潟大学医学部産科婦人科教室にて染色体分析を行なった115例について、その臨床所見を中心として報告する。

II. 実験対象

染色体分析を施行した症例の詳細については、既に発表したので省略する⁶⁾。また対象とした症例を臨床所見から分類したものを第1表に示す。Down症候群については、新潟大学医学部小児科、同産科にて出生した新生児3例、潟県下精薄施設収容児、新潟県中央児童相談所にて臨床所見上本症と診断された124人を対象とした。

III. 実験方法

既に別報にて発表したので省略する⁶⁾。

IV. 実験成績

1. 染色体分析を施行した症例の臨床所見と染色体構成についての総括は第1表に示す。
2. 性異常と染色体分析
 - (1) Turner症候群
染色体分析により7例のTurner症候群を経験した。

第1表 115例における臨床所見および染色体分析の総括

臨床所見による分類	例数	染色体分析成績
I 女性性異常 形態異常によるものを除外した原発性無月経	12例	XX8例, XO2例 XO/XX 2例
内外性器形態異常	6例	XX4例, XY1例, Y異常1例
月経異常	3例	XX 3例
II 女性侏儒症 ¹⁾	19例	XX12例, XO6例, XO/XX 1例
III 男性性異常	19例	XY13例, XXY3例, XYY1例 XY/XX 1例 long Y 1例
IV Down 症候群	46例	21-trisomy 43例 21/G転座 1例 XY 1例
V 習慣性流産患者	8例	XX 4例, XY 4例
VI 先天異常症例 ²⁾	7例	XX 4例, XY 3例

- 1) 原発性無月経患者 4例 (XO... 2例, XX... 2例) を含む。
- 2) Ellis van crefeld 症候群 1例 (XY)
先天性魚鱗癬 1例 (XX)
Marinesco-Sjögien症候群 2例 (XX, XY)

7例中1例は、性染色質陽性であつたが、これは性染色体構成 XO/XX の mosaicism であつた。他の6例は、いずれも性染色質陰性であり、XO型性染色体構成を示した。その臨床所見の概要については第2表に示す。

(2) Klinefelter 症候群

性染色質陽性であり、染色体分析の結果XXY性染色体構成を示した Klinefelter 症候群は3例であつた。そ

の身体所見の概要は第3表に示す。

(3) 半陰陽症例

半陰陽症例は7例経験した。その臨床所見の概要は第4表に示す。症例1は真性半陰陽、症例2,3は Pure gonadal dysgenesis, 症例4,5は副腎性器症候群、症例6は性転換、症例7は試験開腹および性腺の組織像の検討が行なわれておらず、Pure gonadal dysgenesis か辜丸女性化症候群のいずれかの鑑別診断が不能の症例である。

(4) 原発性無月経症例

対象は染色体分析の行なう機会のあつた17例である。臨床所見の詳細は、第5表に示す。17例中11例は性染色体構成XXであり、性染色体異常を認めたのはXO2例, XO/XX 2例, XY 1例, Y染色体異常1例、合計6例(35%)であつた。

(5) 男性性異常症例

男性性器系に、機能および形態上の異常を認め染色体分析を行なう機会のあつた症例は19例である。臨床所見

第3表 Klinefelter 症候群3例の臨床像

氏名	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	知能指数	外性器	女性化乳房	性染色質 (%)	性染色体構成	その他
T. I	22	158.0	56	29	発育不全	+	24	XXY	Sturge Weber 症候群
H. K	11	127.0	22	38	やゝ発育不全	+	17	XXY	
E. K	35	159.0	57	↓	発育不全	+	30	XXY	無精子症

第2表 Turner 症候群 7例の臨床像

氏名	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	生下時両親の年齢		身体所見				原発性無月経	性器発育不全			性染色質 (%)	性染色体構成	その他	尿中FSH
				父親	母親	歯列異常	頸状	循環状	外反肘		外性器	内性器	二次性徴				
M. I	25	132.2	44	34	30	+	+	-	-	+	+	+	+	1	44+XO	I Q 59, 視野狭窄 O脚, 第II趾の異常 Su test (正常)	>32
I. F	8	109.5	20			+	+	+	-		+	+	+	0	44+XO	I Q 98, 両側猿線	< 8
E. K	17	130.0	42.5	33	25	+	-	+	-	+	+	+	+	32	44+XO /44+XX	I Q 50, 視野狭窄, 骨の先天奇形 Su test (正常)	>32
Y. Y	8	100.0	15.1	42	33	+	+	+	+		+	+	+	0	44+XO	I Q 83, 両側猿線, 両眼開離	< 4
K. N	14	127.7	23	32	24	+	+	-	+	+	+	+	+	0	44+XO	I Q の低下, 小頭症	>32
M. T	16	135.2	32	40	34	+	-	+	-	+	+	+	+	3	44+XO	I Q 32, 小頭症	
H. N	18	130.0	31	41	33	+	-	+	+	+	+	+	+	0	44+XO	I Q 58, 血族結婚	

第4表 半陰陽症例と臨床像

症例	氏名	年齢	診断	性染色体質 (%)	多核白血球 drumstick	性染色体構成	身体所見	性器所見	内分泌所見	その他
1	S. I.	18	真性半陰陽	15	8/500	XY/XX	軽度女性化乳房, 腋毛欠損	陰莖陰囊癒着, 陰毛中性型	尿中, FSH, 17OHCS, 17-KS, estrogen, Pregnanediol 正常	睾丸生検 ovotestis, IQ正常
2	M. S.	19	女性半陰陽	30	16/500	XX	身長 174.5cm, 脊椎変形類宦官症的体型, 歯列不整, 小児様顔貌	内外性器發育不全, 恥毛の欠損	尿中 FSH 正常, 成長ホルモン 2 倍, 尿中 estrogen, Pregnanediol 低下	試験開腹にて streak gonad, IQ 66, 原発性無月経 骨年齢 10~12 才
3	S. F.	29	女性半陰陽	18	16/500	XO/XX	身長 149.8cm, 腋毛の欠損, 2 次性徴の發育不全	内性器發育不全	尿中 FSH, 17OHCS, 17KS, estrogen, Pregnanediol 正常	原発性無月経, IQ 71, 両側眼底部黄斑部萎縮
4	H. K.	5	女性半陰陽	51	28/500	XX	身長 116.5cm, 男性様体型	陰核の肥大 陰莖欠損	尿中 17-KS 26.5 mg/日, 17OHCS 1.7mg/日, 他に異常はない	試験開腹にて根跡状子宮卵管を確認 性腺は streak gonad, 骨年齢の亢進
5	M. G.	18	女性半陰陽	22	26/500	XY	2 次性徴の男性化	内外性器發育不全	尿中 17KS の増加 他に異常はない	過少月経, IQ 正常
6	K. Y.	28	男性半陰陽	0		XY (Y異常)	身長 167cm, 男性体型	陰莖欠損, 尿道下裂様所見	尿中 FSH > 32, 尿中 17KS, 17OHCS 正常, 他に異常はない	IQ 正常, 發育不全を示す, 睾丸組織の存在, 性転換
7	K. K.	25		0	4/500	XY	身長 153cm 女性様体型, 腋毛の欠損	子宮欠損, 恥毛の欠損 外陰部異常	尿中 estrogen の増加, 尿中 Pregnanediol 減少	

の詳細は第6表に示す。19例中13例は性染色体構成XYを示した。性染色体異常を認めたのは、XXY 3例, XY/XX 1例, XYY 1例, Y染色体異常1例, 合計6例 (31.6%) であった。

3. Down 症候群における染色体検索

臨床本症と診断された124例における両親の年齢については第7表に示す。染色体分析は46例に行ない、21-trisomy型が43例, 21/G転座型が2例であり, 1例は染色体分析にて異常を認めなかつた。

V. 考案ならびに総括

1. Turner 症候群: 本症は1959年 Ford⁷⁾により細胞遺伝学的に性染色体陰性, 性染色体構成がXOであることが報告されて以来, 数多くの症例が発表されている。本邦では, 桜井⁸⁾により性染色体陰性例として第1例が報告された。染色体分析施行例は, 森島⁹⁾・金¹⁰⁾によるものが最初である。しかしその後の報告は, 殆んどが症例報告であり, 自験例を総括して発表したのは著者の発表の他は中込¹¹⁾らの14例の報告があるのみである。

本症と臨床像の関係について考察する。XO型性染色体構成を示すものでは, 短軀, 高度の性器發育不全, 性腺は發育の悪い streak gonad の所見, 他に minor anomalies を有することが主症状である¹²⁾。著者はXO型

性染色体構成例を6例経験したが, 翼状頸, 外反肘, 楯状胸が全例に認め得なかつた。このことは, 従来報告されているこれら症状が本症診断上の根拠にはなり得ないことを証明した。他に歯列の異常を全例, 周辺視野の狭窄を2例に認めたことは, 今迄 Turner 症候群の臨床像として注目をみていないだけに興味ある事実と考えられ, 今後更に検討を試みたい。

XO/XX型性染色体構成は1例経験した。本例の臨床像はXO型と殆んど差が認められなかつた。mosaicism 症例では, XOとXX cell line の比率により種々の程度の表現型が存在する可能性¹³⁾が考えられるが, このことは逆に Turner 症候群の臨床像からの定義づけをより困難にしているといえる。一方著者は性染色体構成XO/XXを示した Pure gonadal dysgenesis を1例経験したが, Turner 症候群と Pure gonadal dysgenesis との間における臨床像の差と染色体構成の間に明確なる意味づけはない。この点については, 今後の細胞遺伝学研究の1つの課題といえよう。

本症と内分泌機能については, 尿中 17-KS, estrogen が低下するとの報告¹⁴⁾¹⁵⁾があるが, 内分泌検査を施行しえた5例にて, estrogen が多少低値を示した以外, 甲状腺機能, 尿中 17-KS, 17-OHCS, pregnanediol とともに異常

第5表 原発性無月経患者における染色体分析

症例	氏名	年齢	性染色体色質	性染色体構成	臨床像
1	T. N	18	+	XX	性器發育不全, 満月様顔, 恥毛欠損
2	A. H	20	+	XX	性器發育不全, 2次性徴欠損
3	T. O	22	+	XX	腫, 左附属器欠損, 根跡状子宮, streak gonad
4	M. N	18	+	XX	性器發育不全, 2次性徴障害
5	T. S	25	+	XX	子宮欠損, 全身の男性化徴候, 内分泌機能正常
6	K. M	17	+	XX	腫欠損症, 右附属器の欠除, 根跡状子宮
7	S. F	29	+	XO/XX	性器發育不全, 第2次性徴の軽度障害, 眼底異常
8	M. I	25	-	XO	身長 132.2cm, 原発性無月経, 性器發育不全, 翼状頸
9	E. K	17	-	XO/XX	身長 130.0cm, 原発性無月経, 性器發育不全, 骨の先天奇形
10	H. N	18	-	XO	身長 130.0cm, 原発性無月経, 性器發育不全, 血族結婚
11	M. S	19	+	XX	IQの低下, 他に異常はない
12	K. Y	28	-	XY	尿道下裂, FSH増加, 性転換
13	K. K	25	-	XY	子宮欠損, 外陰部異常, 2次性徴正常
14	M. S	17	+	XX	anorexia nervosa小頭症短軀, 性器發育不全
15	E. O	18	+	XX	性器發育不全, 性毛の欠損IQの低下
16	M. Y	19	+	XX	血族結婚, 性器發育不全IQの低下
17	M. U	23	+	XX	小児様顔貌, X脚, 恥毛の欠損, 短軀

第6表 男性性異常における染色体検索

症例	氏名	年齢	性染色体色質	性染色体構成	臨床像
1	T. I	32	-	XY	性器發育不全, 無精子症IQ低下, FSH低下
2	T. N	25	-	XY	性器發育不全, 無精子症IQ低下, FSH低下
3	N. O	8	-	XY	性器發育不全, IQ低下小頭症
4	T. A	5	-	XY	性器發育不全, 停留辜丸肥満症
5	H. T	13	-	XY	性器發育不全, 歯列不整
6	T. H	31	-	XY	性器發育不全, 精子の異常(奇形率65%)
7	T. I	22	+	XXY	性器發育不全, IQ29 sturge weber 症候群
8	H. K	11	+	XXY	軽度發育不全, IQ38, 女性化乳房
9	E. K	35	+	XXY	軽度發育不全, IQ低下, 女性化乳房, 無精子症
10	I. S	18	+	XY/XX	陰茎陰囊癒着, 女性化乳房, ovotestis
11	S. N	25	-	XY	性器發育不全, 精子欠乏症
12	R. H	16	-	XY	性器發育不全, IQ低下顔面の異常, 骨格異常
13	M. S	14	-	XY	性器發育不全, 停留辜丸女性乳房, IQ低下, 短指
14	M. H	16	-	XY	性器發育不全, 左停留辜丸, ロート胸, IQ低下
15	T. S	7	-	XY	性器發育不全, 右停留辜丸, 斜視, 短指
16	Y. M	11	-	XXY	性器發育不全, 停留辜丸歯列異常, 翼状頸, 血族結婚
17	H. O	14	-	XY	性器發育不全, 短軀, IQの低下
18	T. O	13	-	XY	性器發育不全, 停留辜丸小頭症, 両眼開離, 先股脱
19	T. K	14	-	XY	性器發育不全, 右停留辜丸, IQの低下

第7表 Down 症候群 124例における出生時両親の年齢

年齢	父親の例数	百分率	母親の例数	百分率
15-19	1	0.8	1	0.8
20-24	5	4.0	13	10.5
25-29	26	21.0	34	27.4
30-34	41	33.1	36	29.0
35-39	22	17.7	21	16.9
40-44	16	12.9	15	12.1
45-	13	10.5	4	3.3
合計	124	100.0	124	100.0

注) 父親の年齢平均 34.28才
母親の年齢平均 31.97才

第8表 染色体分析を施行した Down 症候群 45例の出生時両親の年齢

核型	例数	母親の年齢	父親の年齢
21-trisomy	43	32.0±6.94	33.6±7.34
21/G 転座	2	23.5	29.0
合計	45	31.9±6.92	33.4±7.32

注) IQの平均35.4± 10.33

写真1 45/XO 性染色体構成を示した Turner 症候群の1例 (M.I. 25才)

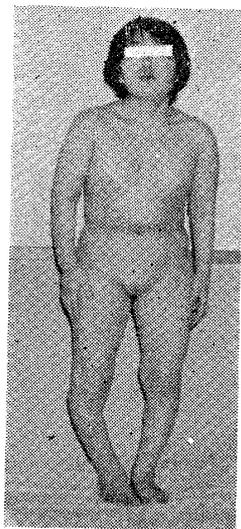


写真4 真性半陰陽症例, 性染色体構成XY/XXの Mosaicism を示した. 写真5, 6に性腺の組織像を示す

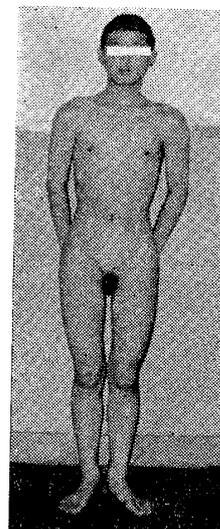


写真2 同症例の染色体分析結果

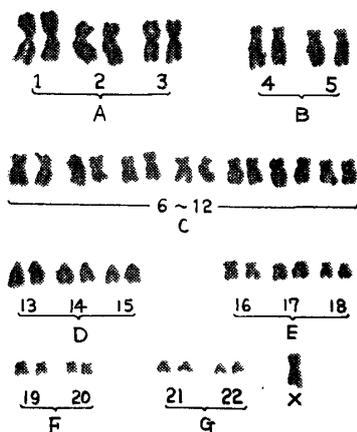


写真5 卵巢の間質と精細管が隣りあつており原始卵胞は殆んど認められない

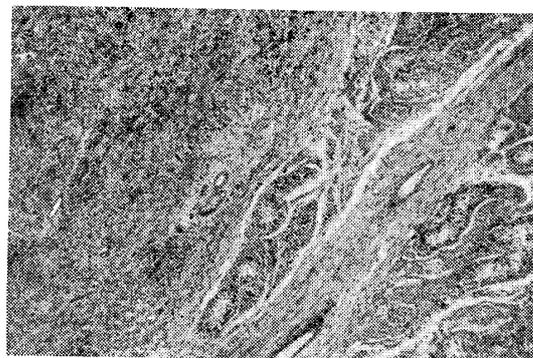


写真3 副腎性器症候群症例の外陰部 染色体数46でXX型の性染色体構成を示した (H.K. 5才)

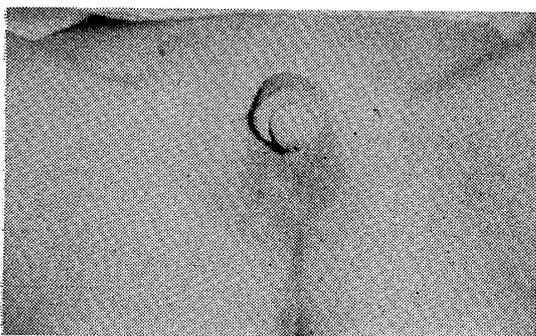


写真6 退縮卵胞様構造で, 粗な結合織の増生と出血をみる

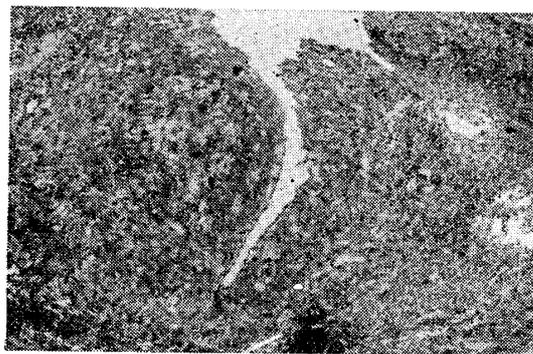


写真7 性転換を施行した症例の外陰部
(K.Y. 28才)

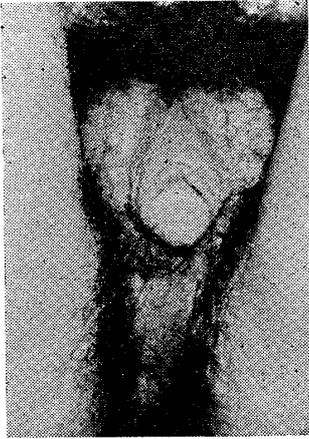
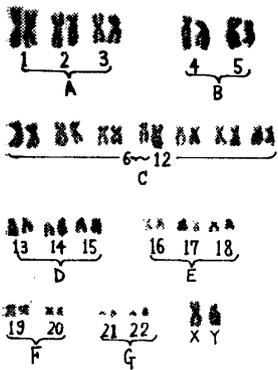


写真8 同症例の染色体分析結果
Y染色体の構造異常 (dic. Y) を認めた



はなかつた。Su test を行なつた2例は正常であつた。尿中 gonadotropin 量は3例に増加を認めたことは従来の報告¹⁴⁾¹⁶⁾に一致する。8才の症例2例に尿中 gonadotropin 量の増量を認めえなかつたことは、文献上本症候群の年少例における測定値の報告¹¹⁾¹²⁾が少ないため断定的のことはいえぬが、年齢差による尿中 gonadotropin 量測定値を参考¹⁷⁾として年少者例については本測定は確定診断の助けにはならぬと考えられる。

2. Klinefelter 症候群：1942年 Klinefelter¹⁸⁾ が外陰部の形態はほぼ正常を示し、無精子症を伴う優少睾丸、女性化乳房、尿中 gonadotropin 量の増加を呈する男性例に命名したのが文献上最初である。しかし女性化乳房については、その後本症に特異的な症状でなく、先天性細精管萎縮、硝子化、Leydig 細胞が主な所見であることが明らかになつた¹⁹⁾²⁰⁾。本症が性染色質陽性、性染色体構成XXYであることを明らかにしたのは Jacobs¹⁹⁾ である。本症例は性染色体構成と臨床所見との間に一定

したものがないといわれる²¹⁾。

臨床所見の大要については、Robach²²⁾、高井²³⁾らの報告が参考となる。身長は正常であるが、細長い体型のものが多いといわれる²²⁾。著者の経験した3例とも細長型であり、そのうち1例はむしろ類宦官症に近い体型を呈した。陰茎の長さは、94%に正常と報告²²⁾されているが、自験例では3例中2例はほぼ正常であつた。恥毛については発毛不良は7%²²⁾、女性化乳房は25~60%に認められると報告^{23)~26)}されているが、経験例では前者の異常は認めず、後者の異常は1例に存在しており同報告を裏証した。

本症と精神症状については余り文献²⁷⁾がない。1958年 Prader²⁸⁾、Ferguson-Smith²⁹⁾ により精薄児に本症の頻度が高いと報告されて以来、数多くの試みが行なわれその結果が発表されている。この点については別報にて述べた⁶⁾。一般に知能障害軽症の例に多いといわれる。I Qの測定した2例は、29、38であり、また測定不能の1例もかなりの知能障害を伴つていた。また extra Xの数の多い程知能障害の程度が大きいといわれるが³⁰⁾、この点については今後検討を試みたい。

3. 真性半陰陽：本症は睾丸および卵巢由来の性腺組織が共存している状態をいう。外性器、内性器、染色体上の性には一定したものは認められない。

本症例は、文献上1962年迄 Overzier¹⁴⁾ は171例、本邦にて市川³¹⁾が1963年迄46例と報告している。本邦例にて染色体分析が施行されたものは11例である^{31)~35)}。その染色体構成と性腺組織の所見は、XY型が6例(睾丸組織+卵巢組織5例、ovotestis+睾丸組織1例)、XX型が4例(睾丸組織+ovotestis 1例、卵巢組織+ovotestis 1例、ovotestis+ovotestis 2例)、XO/XY型 mosaicism が1例(卵巢組織+ovotestis)である。著者の経験した症例は、性染色体構成XX/XYであり性腺の組織学的所見はovotestis+ovotestisであつた。

本症例には試験開腹は行なわれていないので内性器所見の詳細は不明である。真性半陰陽における内性器の状態と性染色体構成の関係は、性器系の発生上興味ある問題である。しかし、XX、XO性染色体構成にて睾丸組織を認めており³⁶⁾³⁷⁾、このことは以前よりいわれている性腺発生におけるY染色体の優位性が必ずしも特徴的でないことが推察される。一方これら原因の1つとして、mosaicism に気付かぬ場合やY染色体を見逃す場合が考えられ、染色体分析にあたり慎重なる態度が望まれる。

4. Pure gonadal dysgenesis; 本症は Turner 症候群

の亜型と考えられ、性器發育不全を示す以外、身体上典型的 Turner 症候群の所見を欠くものである³⁸⁾。著者は、XX, XO/XX の2症例を経験したが、前述した如く本症と Turner 症候群との間における病因論的または症候学的な面での差異および本症候群における染色体構成の差異が問題であろう。この点については、染色体異常以外の因子、mosaicism の潜在性、正常を示したと想定される性染色体の構造上および機能上の異常などが考えられる。第1の問題については、本研究の目的上考察は省略する。mosaicism 潜在性については、組織特異性の点から chimera 型の存在を考えなければならぬ。このためには、性腺を含む組織からの染色体構成について検索を行なわねばならない。しかし、Pure gonadal dysgenesis の30%は正常核型を示すことから¹²⁾¹⁴⁾、mosaicism にのみその原因を求めるのはやや無理と考えられる。第3の可能性について述べる。著しい男性化を示す Turner 症候群にて、Y染色体の部分的欠失にもとづくXS型³⁹⁾を説明するために、1965年 Lancet 誌⁴⁰⁾にて“making Sense of Turner's Syndrome”という表題のもとに以下の見解が示されている。すなわちX染色体とY染色体上に遺伝的相同部位を仮定し、この部位の中に Turner 症候群の身体的異常発現に關与する遺伝子群と性腺の分化に關する遺伝子群とを想定し、Y染色体において精巢組織を誘導する遺伝子を欠失するか、X染色体において卵巢化を誘導する遺伝子が欠失するために Turner 症候群を生じてくるという。この考え方に立脚してXY型を示す Turner 症候群、Pure gonadal dysgenesis、睾丸性女性化症などの性腺発生が説明されよう。この見解に立ち、自験例における性染色体構成XXまたはXO/XX型の各臨床症状の差異は、2個のX染色体の相同部位の部分的 monosomy により生ずると推定される。この点については、単にX染色体の形態的觀察のみでなく、多核白血球 drumstick の検討、autoradiography をも含めたより広い検索が必要である。

5. 女性半陰陽：女性半陰陽は進行性のものと非進行性のものとに分類しえる⁴¹⁾⁴²⁾。前者は副腎皮質過形成⁴³⁾または腫瘍による⁴⁴⁾。すなわち副腎皮質代謝異常により17-OH-progesterone の大量産生があり、これが下垂体を抑制しないため更に17-OH-progesterone 産生をうながし、この結果生ずる androgenic 17-KS が男性化症状をすすめるものである。後者は妊婦に存在する男性ホルモン分泌性腫瘍⁴⁵⁾⁴⁶⁾、妊娠中に母体の服用した男性ホルモン⁴⁷⁾、黄体ホルモン⁴⁸⁾の胎児におよぼす男性化作用によ

る。著者の症例は、前者に相当し本症候群に最も特徴的な男性化現象を示した。典型的陰欠損は labioscrotal folds の癒合にて生じたものである。外性器は中性化しているが、性腺發育は妨げられず müller 氏管由来の卵管、子宮は残存するといわれる⁴²⁾⁴³⁾が本症例はその事実と一致した。

6. 原発性無月経は18才迄月経の認められない場合と定義されているが、著者は松本⁴⁹⁾の成績を参考として17才迄月経発来のない症例を原発性無月経とした。原発性無月経は、種々分類されており理論的に一定の基準を定めることは困難である。

原発性無月経患者に染色体分析を試みた報告は、Jacobs⁵⁰⁾、Philip⁵¹⁾、佐藤²⁾の報告が文献上認められるのみである。Jacobs⁵⁰⁾は、原発性無月経患者32名について染色体分析を行ない、6例に性染色体構成XO、2例にXY、5例に mosaicism (2例の XO/XY、他は XO/XX, XO/XXX, XO/XXY)、構造上の異常として Xr, Xx, Xiso-S-X、の異常を認めたという。一方 Philip⁵¹⁾は18才迄月経発来のない患者および1~2回の性器出血のある患者101例に染色体分析を行ない、60例にXX、39例に性染色体異常を認めている。その内容は、XO12例、XY18例、mosaicism 9例(XO/XX 4例、XO/XX/XXX 1例、XO/XXX 1例、XO/XY 1例、XO/XXF 1例)、である。他に2例の常染色体異常を報告している。本邦では、佐藤²⁾が18才以上の婦人7例について試みた報告があるのみである。それによると、6例は性染色体構成XXを示し、1例に XO/XX の mosaicism を認めたという。著者は、17才以上の女性17例に染色体分析を試み、6例(35%)に性染色体異常が存在することを証明した。この成績は佐藤²⁾の報告(14.2%に性染色体異常が存在)は別として、Jacobs⁵⁰⁾(50%)、Philip⁵¹⁾(38.6%)の成績に近い。従来性染色体異常出現頻度は一般人口に比し、特殊学校、精薄施設に4~5倍の濃縮を示すといわれる⁶⁾。著者は、別報にて同様の事実を確認した⁶⁾。しかし原発性無月経患者に染色体分析を行なつた報告は、著者も含めて文献上4発表のみであり、佐藤の報告以外いづれも高率に性染色体異常を認めたことは注目すべき事実である。

原発性無月経の原因には、種々の因子が複雑に混在しているが、性染色体異常に起因する染色体の性および性腺の性の分化發育過程の障害によるものが高率に存在することは著者の成績から実証された。このことは、本症の原因追求にあたり染色体検索が重要な検査項目であ

昭和43年1月1日

岡 田

17—17

ると考えられる。

7. 短軀の診断には中込⁵²⁾の成績を参考とした。症例は19例であり、7例に Turner 症候群に属する染色体異常を発見した。女性侏儒症の原因は種々考えられ、本症状に対する染色体異常の有する臨床的意義については全く知られていない。ただ Turner 症候群の身体症状の1つとして注目をみているに過ぎない。文献的には、中込⁵²⁾が短軀を主訴とする女性50例中7例に Turner 症候群に属する染色体異常を認めたとの報告があるのみである。

身長に関する遺伝子座位の一部は、X染色体短腕部に存在しているといわれる¹³⁾⁵³⁾。侏儒症に染色体分析を行なう際、正常核型を示すX染色体について遺伝的不活性化の不完全性の面からの追求が望まれる。一方高率に Turner 症候群が出現していることは、短軀を訴える女児について診断上細胞遺伝学的検索は必要であることを推測させる。

8. 男性性異常症例に染色体分析を施行した報告は少ない。Ferguson-Smith⁵⁴⁾が男性不妊患者の3%、そのうち無精子症および精子欠乏症にて20%に性染色質陽性を認めたとする。McIlree⁵⁵⁾は、50例の男性不妊患者における睪丸組織の染色体分析について発表している。それによれば、性染色質は全例に陰性であり、4例の染色体異常(Ring 21/22, XO/X dic Y, XO/X pericentY, C群の短腕異常)である。著者の成績では、19例中6例(35.4%)に染色体異常を認めた。特に従来発表の少ない XYY, long Y など Y 染色体異常2例を発見したことは、女性性異常症例におけると同様男性性異常症例についても染色体分析は必要と考えられる。

Y染色体異常は数的異常と構造上の異常に分類しえる。本異常の臨床所見については、一定した症状が認められず、著者の経験した XYY, long Y にも IQ の低下以外特異の所見は存在しなかつた。性転換を行なつた1例では、尿道下裂、尿中 gonadotropin 量の増加を認めた。本異常は正常人にも見出されており⁵⁶⁾、この点について宮本⁵⁷⁾は Y/G 比から標本作成時に生ずる偶然的ひづみを除外し得、異常でないものを異常として見誤る危険を除外しえるという。著者の症例では Y/G 比から明らかに診断した。

9. Down 症候群発生頻度は、欧米にて 660人に1人⁵⁸⁾、本邦にて 1,000人に1人⁵⁹⁾といわれるが、乳児期に死亡する率が高いことから欧米と同様の発生頻度と考えられる⁵⁸⁾。

本症発生上特異の点は、母親の年齢が高くなるにつれて高率になることである^{59)~61)}。Carter⁶²⁾は35才以上が全体の58%と報告、外村⁶⁰⁾は染色体分析を行なつた127例について平均年齢が29.9±5.13才であり、その年齢分布を一般人口の平均年齢の年齢分布に対比させ、35~39才で3.55倍、40才以上では4.20倍にわたり Down 症候群を発生していると述べている。著者の経験例でも同様の傾向を認めた。

Down 症候群とその染色体所見について集計した報告は、本邦では外村⁶⁰⁾、中込⁶³⁾らの報告があるのみである。本症の染色体構成としては、21-trisomy, D-G 転座, G-G 転座, mosaic 型がある。これら染色体異常の比率は、Gustav⁶⁴⁾が103例にて95(21-trisomy 型) : 4(転座型) : 4(mosaic 型)、外村は127例にて118 : 6 : 3、著者は45例にて43 : 2 : 0の比率を示した。転座型染色体異常による Down 症候群は家族性に出現する場合と散発性に出現する場合が報告されている。著者の転座型の1例は両親の染色体検査から後者に相当した。

本症における各染色体異常と母親の出生時年齢については、21-trisomy 型32.0±6.94才、転座型23.5才と明らかに有意差を認めた。外村も21-trisomy 型30.1才、転座型27.7才と報告しているが、この点については、更に症例を積重ねるとともに、性腺組織の染色体分析を試みることが、本症発生に対する原因解明に大切である。

IV. 結 語

昭和40年9月より昭和42年1月迄新潟大学医学部産科婦人科教室にて染色体分析を施行した115例について以下の結果をえた。

1. 115例の染色体像は、正常女性核型33例、正常男性核型22例、XO 6例、XO/XX 2例、XXY 3例、XYY 1例、Y異常2例、XX/XY 1例、21-trisomy 43例、21/G 転座2例であつた。
2. Turner 症候群7例について、染色体所見および臨床症状について述べた。本症候群の臨床症状として、翼状頸、外反肘、楯状胸は必発の所見でなく、他に従来報告のない歯列の異常、視野狭窄を認めたことは今後検討する必要がある。
3. 性異常症例として、Klinefelter 症候群3例、Pure gonadal dysgenesis 2例、女性半陰陽2例、男性半陰陽2例、真性半陰陽1例について検討した。
4. 原発性無月経を主訴とする症例17例中6例に性染色体異常を発見した。これは Jacobs, Philip, 佐藤につ

ぐ報告であり、高率に性染色体異常に起因する原発性無月経の存在を証明した。

5. 短軀を認めた19例中7例に性染色体異常を発見した。

6. 男性性異常19例中6例に性染色体異常を発見した。

7. 染色体分析を行なった Down 症候群45例について報告した。21-trisomy 型は43例, 21/G 転座型は2例である。更に出生児両親の年齢について考察した。これらの成績は、従来の報告に一致した。

8. 特定の疾患や症状における染色体分析に関する報告は多いが、経験例を集計して発表した報告は本発表以外文献上みられない。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御鞭撻並びに御校閲を賜った恩師鈴木雅洲教授に深く感謝します。本研究にあたり多大の御援助をいただいた県立中央児童相談所所長伊藤博士、および教室の小原沢弘、佐々木太郎、田中早苗の諸氏に感謝する。

最後に、細胞遺伝学の基礎を御教示いただいた、外村晶、大石英恒博士に心から御礼申し上げます。

文 献

1) Lejdune, J. et al.: C. R. Acad. Sci., 248: 602, 1959. — 2) 佐藤秀生: 広島産婦誌, 4, 19, 1965. — 3) 佐藤秀生: 広島産婦誌, 4, 169, 1965. — 4) 中込弥男: 日小会誌, 69, 815, 1965. — 5) Takagi, N. et al.: Jap. J. Human Genet., 41, 1, 1966. — 6) 岡田正俊: 日産婦誌, 20, (2) 発表予定. — 7) Ford, C.E. et al.: Amer. J. Human Genet., 12, 104, 1960. — 8) 桜井一弥他: ホと臨床, 4, 138, 1956. — 9) 森島昭: 日小会誌, 64, 2005, 1960. — 10) 金: 横浜医学, 11, 2019, 1961. — 11) 中込弥男他: ホと臨床, 14, 617, 1966. — 12) Jones, H.W. et al.: Amer. J. Obstet. & Gynec., 87, 578, 1963. — 13) 外村晶: ホと臨床, 14, 633, 1966. — 14) Overzier, C. (Ed): Intersexuality, Academic Press, London and New York, 1963. — 15) 唐沢陽介: ホと臨床, 14, 627, 1966. — 16) Miller, O.J.: Amer. J. Obstet. & Gynec., 90, 1078, 1964. — 17) Albert, A. et al.: Hormones and The Aging Process, 49p, Academic Press, New York, 1956. — 18) Klinefelter, H.F. et al.: J. Clin. Endocr., 2, 615, 1942. — 19) Jacobs, P.A. et al.: Nature, 183, 302, 1959. — 20) Lanman, J.T. et al.: New Eng. J. Med., 263, 887, 1960. — 21) 木下健二他: ホと臨床, 14, 881, 1966. — 22) Robach, J.: Endocr., 39, 203, 1960.

— 23) 高井修道他: ホと臨床, 14, 870, 1966. — 24) Moisiere, H.D.: Pediatrics, 25, 291, 1960. — 25) de la Chapell, A.: Acta Endocr., 44, 165, 1963. — 26) Stewart, J.S.S.: Quart. J. Med., 28, 561, 1959. — 27) 新井尚賢: ホと臨床, 14, 887, 1966. — 28) Prader, A. et al.: Schweiz. Med. Wschr., 88, 38, 1958. — 29) Ferguson-Smith, M.A. et al.: Lancet, i, 928, 1958. — 30) 高井修道他: 日泌会誌, 54, 456, 1963. — 31) 市川篤二他: ホと臨床, 12, 697, 1964. — 32) 駒瀬元治他: 日泌会誌, 54, 456, 1963. — 33) 酒徳治三郎他: 日泌会誌, 54, 1057, 1963. — 34) 佐藤昭太郎他: 日本泌尿器学会第28回東部連合地方会発表. — 35) 石塚直隆他: J. Jap. Obstet. & Gynec., 11, 23, 1964. — 36) Bloice, W. et al.: Lancet, ii, 1059, 1960. — 37) Atkins, L. et al.: Lancet, ii, 20, 1962. — 38) Ross, G.T. et al.: J. Amer. Med. Ass., 192, 977, 1965. — 39) Ferguson-Smith, M.A.: J. Med. Genet., 2, 65, 1965. — 40) Lancet, ii, 529, 1965. — 41) Cara, J. et al.: Lloyd, C.W. (Ed), Human Reproduction and Sexual Behavior, Lea & Febiger, Philadelphia, 1964. — 42) Bierich, J.R.: Overzier, C. (Ed), Intersexuality, Academic Press, London and New York, 1963. — 43) 落合京一郎: 日本泌尿器科全書, 8巻2号, 南江堂, 東京, 1961. — 44) Lourey, G.H. et al.: J. Pediatrics, 38, 325, 1951. — 45) Dougherty, C.M. et al.: Amer. J. Obstet. & Gynec., 60, 261, 1950. — 46) Wilkins, L. et al.: J. Clin. Endocr., 18, 559, 1952. — 47) Kaufmann, C.: Geburtsh. u. Frauenhk., 12, 958, 1952. — 48) Wilkins, L.: J. Amer. Med. Ass., 172, 1028, 1960. — 49) 松本清一: 月経異常に関する研究, 第14回日産婦宿題報告要旨. — 50) Jacobs, P.A. et al.: Lancet, i, 1183, 1961. — 51) Philip, J. et al.: Fert. & Steril., 16, 795, 1965. — 52) Nakagome, Y. et al.: Lancet, ii, 412, 1963. — 53) Jacobs, P.A.: Lancet, i, 1213, 1960. — 54) Ferguson-Smith, M.A. et al.: Lancet, ii, 167, 1957. — 55) McIlree, M. et al.: Lancet, ii, 69, 1966. — 56) Court Brown, W.M. et al.: Lancet, ii, 561, 1965. — 57) 宮本成章: 人遺誌, 10, 110, 1965. — 58) 松永英他: 綜合医学, 21, 95, 1964. — 59) Penros, L.S.: Ann. New York Acad. Sci., 57, 494, 1954. — 60) 外村晶他: 人遺誌, 11, 1, 1966. — 61) Sigler, A.T. et al.: J. Pediatrics, 67, 631, 1965. — 62) Carter, C. et al.: Brit. J. Social Med., 5, 83, 1951. — 63) 中込弥男他: 第11回国際小児科学会発表, 1965. — 64) Karl-Henrik Gustarson: Down's Syndrome, 1964. — 65) Collman, R.D. et al.: Amer. J. Public Health, 52, 813, 1962.

(No. 2043 昭42・6・5 受付)