胞状奇胎の Sex

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

八木 重尾

北海道大学医学部産科婦人科学教室

一戸 喜兵衛

Sex and Hydatidiform Mole

Shigeo YAGI

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical College, Wakayama

Kihyoe ICHINOE

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

概要 従来から胞状奇胎の Sex は女性が圧倒的に多いことは性染色質陽性症例の頻度から推察されており、われわれの行なつた染色体分析でも正常2倍体核型構成を持つ症例ではほとんどが46, XXの女性であることは今までにも報告して来た。今回は胞状奇胎および絨毛水腫症の性別をキナクリン蛍光染色法を用いて Y-spot (F-body, Y-body) の有無によつて検討しつぎの結果を得た。

1) 基礎観察の妊娠20週から43週までの71例では男児41例で Y-spot 陽性細胞の頻度は平均 74.8 ± 2.7 (SE) %であり、女児30例で平均 0.8 ± 0.2 %と男女両群全く分布が隔絶しており、本法による児の性判定は容易かつ実際と正しく一致することがわかつた。

2) 胞状奇胎では96例中95例が Y-spot 陰性であり、1例のみ Y-spot 陽性 (Y-spot 出現頻度81%) であつた。

3) 絨毛水腫症では17例中9例が Y-spot 陽性で、8例が Y-spot 陰性であつた。また陽性群のなかには2個の Y-spot をもつ1症例がみられた。

Synopsis The present study was made in view of a finding that hydatidiform mole was likely to be found predominantly in the female type in consideration of high frequency of sex chromatin positive cases. The previous study of this series on a chromosomal analysis revealed that most of the cases with the normal diploid pattern belonged to be female type of 46, XX.

Presently the quinacrine fluorescent staining method was adopted in sex differentiation of hydatidiform mole and hydropic degeneration disease in terms of the presence or absence of Y-spot (F-body or Y-body). The results obtained were as follows:

1) Out of 71 villous specimens obtained after normal pregnancies from 20 to 43 weeks with confirmed sex differentiation of fetuses 41 male specimens had Y-spot positive villous cells accounting for 74.8 ± 2.7 (SE) % against average 0.8 ± 0.2 % for females. Such striking difference evidenced an easy and dependable sex differentiation with the present method.

2) Ninety-five cases out of 96 cases of hydatidiform mole were Y-spot negative leaving only one case positive.

3) Nine cases out of 17 cases of hydropic degeneration disease showed Y-spot and eight cases were Y-spot negative. One case out of the nine positive cases showed two Y-spots in each nucleus.

緒言

胞状奇胎の Sex は女性が圧倒的に多いらしいことが、かつて性染色質 (Barr body) 陽性例が著しく高頻度である事実から想像されていた。一方また染色体分析上からも正常2倍体核型構成を持

つものでは、ほとんどが46, XXの女性であることが報告されてきた²⁾³⁾。しかし近時 Caspersson et al.⁸⁾ によりキナクリン蛍光染色法が開発され、Y-spot (F-body Y-body) の有無からの性別判定法がきわめて簡便かつ性同定が正確にされるよう

になり、最近では著者ら⁴⁾や赤枝ら¹⁾の如く、胞状奇胎の性について追求した報告がある。しかしこれらは症例数も充分とはいえない。今回著者らはまず71例の出生児の性と、その胎盤絨毛細胞でのキナクリン蛍光染色法による性判定とを比較検討して、Y-spotの存否による絨毛細胞の性判定は如何に誤りが少ないかを確認した上で、この数年間に経験した絨毛異常の113症例、すなわち胞状奇胎96例、絨毛水腫症 (hydropic degeneration of villi) 17例についてキナクリン蛍光染色法による性判定をなしたものを報告する。

研究方法

本法による異常絨毛組織細胞の性判定にあたっては、まず正常絨毛細胞の Y-spot の検査から胎児の性の分別がきわめて確実にしうることを認めたとえ、目的である胞状奇胎および絨毛水腫症についての性判定を行った。すなわち正常絨毛を娩出直後に生理食塩水で洗滌し、血液を殆どとり除いて表1に示す順序、方法で、新鮮な絨毛組織をスライドガラスに軽く叩いて作製した塗抹標本を用いつつキナクリンマスタード染色を行つて、蛍光顕微鏡で検鏡した。各例につき、少なくとも300個の細胞核について Y-spot の有無および頻

度について検討し、観察に際しては多核白血球や変性細胞などは慎重に除外した。また塗抹標本における確かさを検討するため、cryostat frozen section による絨毛組織標本上の細胞判定と塗抹標本でのそれとをよく比較観察し、それぞれの成績の一致性を確かめた。異常絨毛についてもこれと全く同様に新鮮組織を用いることに意をはらい、その Y-spot の存否について充分検討した。

成績

1) 正常絨毛細胞における性：

胞状奇胎の性に関する基礎観察のための、正常絨毛71例についての検討成績は以下の如くであった。男児は妊娠20～43週の胎盤絨毛41例であったが、Y-spot 陽性細胞の頻度は平均 74.8 ± 2.7 (SE) %と著しく高く、かつ分散は小さいので、女兒分布への混入の心配は全くなかった。これに対し女兒の場合は妊娠26～43週の絨毛について30例を観察したが、平均 0.8 ± 0.2 %とこれまた陽性とおもわれる細胞分布はきわめて少なく、男女群は全く分布が隔絶していることが判つた(図1)。したがって本法による絨毛細胞からの性判定は容易で、実際に胎児の性と正確に一致することが証明された。写真1は男児例の絨毛細胞塗抹標本で、キナ

表1 Y-spot の検査方法

図1 胞状奇胎と絨毛水腫症における Y-spot 陽性絨毛細胞の頻度

写真1 男児における絨毛塗抹法でみた2個の細胞核で、それぞれに Y-spot がみられる。

写真2 男児絨毛組織の cryostat frozen section 標本のキナクリン染色像で、上2段の絨毛上皮と下方に1個の間質細胞核がみられ、Y-spotが著明である。

クリン染色による Y-spot を示し、写真2には同じ絨毛組織の cryostat frozen section による絨毛 in situ の細胞の蛍光顕微鏡像を示している。ここにみられるように塗抹法は in situ の絨毛細胞のキナクリン陽性反応を完全に代表しうる。

2) 異常絨毛細胞における性:

上記の方法にしたがって異常絨毛の場合の観察を行つたが、その成績の概略を図1に示した。

(a) 胞状奇胎では96例中95例が Y-spot 陰性であつた。しかし肉眼ならびに組織学的にまぎれもない胞状奇胎の唯1例において、81%の Y-spot 陽性頻度の症例を認めた。しかも本症例は MTX 治療により治癒はしたが、肺転移の悪性経過をた

どつたものである。

(b) 絨毛水腫症に関して17例について観察したが、約半数の9症例は Y-spot 陽性であつた。しかもこのうち各細胞2個の Y-spot をもつ1症例を認めた。また17例中8例は Y-spot 陰性であつた。

考案

これまで胞状奇胎の性の偏りについては、限られた研究者達によつて、多大の努力がはらわれてきたにも拘らず、暫く半信半疑のうけとられ方をしてきた。しかしこの事実が信頼の高いものであれば、胞状奇胎の pathogenesis を探るための、数少ない本質的特徴として、有力な足場となるものであり、また将来の研究にとつても重大な意味をもつてくる可能性がある。

従来は表2に示すように、先ず sex chromatin の陽性細胞の多寡を基準に性判定をすることから始められた。これらの成績からも分るように多くは約80%が女性であろうという、女性優位が報告されている。しかし一方、この現象を染色体分析上から追求してみると、胞状奇胎で正常2倍体構成をもつ症例では、そのほとんどが46XXの核型をもつていて²⁾³⁾、Barr body 基準の判定とは微妙な食い違いを認める。したがつて、この現象のもつ意味の重大さからも、この辺の差異について多くの症例を用いて検討する必要があつたが、今回更めて Y-spot による胞状奇胎の性判定をなした。

表2 奇胎における性クロマチン陽性症例の頻度

著者	症例数	Barr body (+)
Park ¹³⁾ (1957)	22	16
Seer ¹⁴⁾ (1958)	5	4
Harden ⁹⁾ (1961)	22	19
Marquez ¹²⁾ (1963)	50	38
Klinger et al. ¹⁰⁾ (1966)	53	49
(WHO) ¹¹⁾		
Tominaga et al. ¹⁵⁾ (1966)	19	18
Beischer et al. ⁷⁾ (1968)	137	101
Baggish et al. ⁶⁾ (1968)	90	79
Westerhout et al. ¹⁶⁾ (1969)	51	46
	449	369 (82%)

さて絨毛細胞に関する Y-spot の有無による性判定は、Barr body を基準とした判定に比べて、実際操作上きわめて簡易であり、かつ紛れも全くないのでこの方法による胞状奇胎絨毛の女性が、95/96であるという頻度は高い信頼性をもつものと考えられる。しかしながら、一症例において、肉眼的には勿論、組織学上からも絨毛増殖像がみられ、Y-spot の陽性細胞率が81%を認めるという立派な男性胞状奇胎を経験した。この症例は子宮内容除去後2カ月間尿中 HCG は60IU/l以下に至らぬまま再度肺転移をともなつて HCG 上昇をきたした例で、MTX 治療によつて治癒はしたが、典型的悪性化を示した胞状奇胎の一例であつた。したがつて男性ではあつてもこれらの特徴から当然絨毛水腫症ではなかつたわけである。赤枝ら¹⁾もまた Y-spot 陽性の胞状奇胎一例について報告しており、胞状奇胎の性は sex chromatin 判定から推測されていた程度よりはるかに女性が高頻度であることは立証されはしたが、胞状奇胎のすべてが女性であるとは速断しがたい点も判明した。

次に絨毛水腫症についてであるが、本症の絨毛形態の特徴は胞状奇胎とよく似て嚢胞状を呈するものの、構成嚢胞の多くは紡錘形で小さく、大型嚢胞が混在しても少ない。また組織上も胞状奇胎同様に絨毛血管を欠き、間質組織の浮腫は強いが、一方絨毛細胞には増殖像をみとめることはない。さらに臨床的に胞状奇胎とは異なり、悪性化がないのが特徴とされている。これらの特徴に基いて分類された今回の絨毛水腫症では約半数(9/17)が男性であつた。すなわち本症では性の上から男女の偏りがなく、染色体構成上からも胞状奇胎とは本質的な差異をもつものである。したがつてそれぞれの成因の追求に当つては、形態の類似性と全く別に、両者の本質について明確に分別して考える必要のあることが示唆された。

なお絨毛水腫症のなかに Y-spot を2個づつもつ症例をえたが、残念ながら核型分析が成功しなかつた。したがつて XYY 症候群個体は否定できなかつたが、3倍体の可能性⁵⁾が強く考えられた。

(本研究は文部省科学研究費助成金奨励研究 A : 課題番号 17742および077358により行われたものである)。

文 献

1. 赤枝恒雄, 相馬広明: 胞状奇胎における Y 蛍光小体. 日産婦誌, 27: 397, 1975.
2. 一戸喜兵衛: 産婦人科領域における腫瘍の染色体学的研究. 第22回日産婦学会宿題報告要旨, 182, 大阪, 1970.
3. 一戸喜兵衛: 産科婦人科学領域における染色体学的研究—腫瘍の染色体について—. 日産婦誌, 22: 843, 1970.
4. 一戸喜兵衛, 辻 清: 染色体異常. 産婦治療, 30: 380, 1975.
5. 一戸喜兵衛: 絨毛性疾患と多倍体異常. 日医師会誌, 74: 903, 1975.
6. Baggish, M.S., Woodruff, J.D., Tow, S.H. and Jones, H.W.: Sex chromatin pattern in hydatidiform mole. Am. J. Obstet. Gynecol., 102: 362, 1968.
7. Beischer, N.A. and Fortune, D.W.: Significance of chromatin patterns in cases of hydatidiform mole with an associated fetus. Am. J. Obstet. Gynecol., 100: 276, 1968.
8. Caspersson, T., Farber, S., Foley, G.E., Kudynowski, J., Modest, E.J., Simonsson, E., Wagh, U. and Zech, L.: Chemical differentiation along metaphase chromosomes. Exp. Cell Res., 49: 219, 1968.
9. Harden, D.G.: Sex chromatin studies on hydatidiform moles. The Human Chromosome Newsletter, 3: 18, 1961.
10. Klinger, H.P., Ludwig, K.S., Schwarzscher, H.G. und Hauser, G.A.: Neue Ergebnisse der Sex-Chromatin-Forschung an Placenta und Eihaut. Gynaecologia., 146: 328, 1958.
11. Klinger, H.P., Atkin, N.B. and Weiss, J.: Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. Bull. Wld. Hlth. Org., 34: 765, 1966.
12. Marquez, M.H.: El sexo de la mola hidatidiforme. Rev. Lat. Amer. Anat. Pat., 7: 57, 1963.
13. Park, W.W.: The occurrence of sex chromatin in chorionepitheliomas and hydatidiform mole. J. Path. Bact., 74: 197, 1957.
14. Seer, D.: Symposium on Nuclear Sex. William Heinemann Ltd., London, 175, 1958.
15. Tominaga, T. and Page, E.W.: Sex chromatin of trophoblastic tumors. Am. J. Obstet. Gynecol., 96: 305, 1966.
16. Westerhout, F.E., Morel, E.S. and Slate, W.G.: Observations on 138 molar pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol., 103: 56, 1969.

(No. 4249 昭52・9・12受付)