

特別講演

Klinefelter 症候群における人類遺伝学的側面

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

小 松 洋 輔

MEDICAL GENETICAL ASPECTS
OF KLINEFELTER'S SYNDROME

Y. KOMATZ

*From the Department of Urology, Faculty of
Medicine, Kyoto University*

On the 98 patients with Klinefelter's syndrome whom I have taken care of at the Department of Urology, Kyoto University Hospital, I discussed several problems of Medical Genetics as follows:

1) Maternal age at the birth, 2) Dermatoglyphics and 3) Incidence of the taurodontism.

はじめに

泌尿器科領域における Klinefelter 症候群に関する研究は内分泌を主とする病態に関する研究がこれまでが多かったと思う。本症の発生要因や、性腺外の異常形質に関する研究はほとんど行なわれていなかった。今回の報告内容は演者がこれまでに診療した98例の Klinefelter 症候群の患者から得た資料に基づいて行なったものであって、人類遺伝学に関係した3つの研究の概要からなる。

1. 発生要因としての出生時母年齢

Down 症の患者が高齢の母から生まれる頻度が高

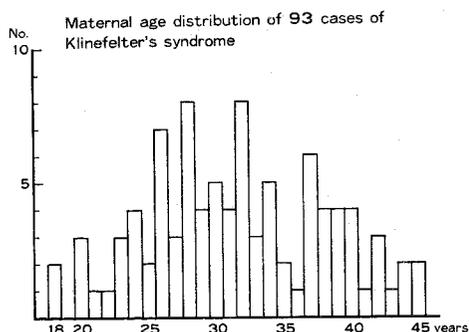


Fig. 1. Maternal age distribution of 93 cases of Klinefelter's syndrome.

いことは、古くからよく知られた事実である。性染色体異常症のなかにも同様の現象がみられるものがある。それは、性染色体に関してトリソミー型といえる 47, XXY と 47, XXX である^{1,2)}。同じトリソミー型であっても、47, XYY には母年齢の効果は認められないし^{1,2)}、モノソミー型といえる 45, XO Turner 症候群は母年齢とは無関係に発生する³⁾。

Fig. 1. は93例のXXY Klinefelter 症候群の患者の出生時の母年齢の分布を示したものである。母年齢は18歳から45歳に分布し、28歳と32歳にピークが認められる。Table 1 は患者数の出生時母年齢(5歳階級)別の分布である。期待数は人口動態統計から、患者の生年度別に全国男子出生児数の5歳階級母年齢別分布(%)を求め、患者数を各生年度の全国平均の比率に標準化し、算出している。Klinefelter 症候群の患者の出生時平均母年齢は31.7歳である。一方、これに対応する全国平均の男子出生児の平均母年齢は29.1歳で、Klinefelter 症候群の平均母年齢が全国平均に比べて有意に高い。また、この平均母年齢は、これまで欧米から報告されている Klinefelter 症候群の平均母年齢とほぼ一致する^{1,4-6)}。このことは、高齢の母から発生する Klinefelter 症候群が占める割合が本邦例においても、欧米と大体、類似していることを示している。母年齢分布に示されるように、全国平均の母年齢

Table 1. Maternal age distribution of patients with Klinefelter's syndrome and those of all male births.

Maternal age	Patients Observed no.	All male births Expected no.	Relative incidence Obs./Exp.
15~19	2 (2.2%)	2.0 (2.2%)	0.995
20~24	12 (12.9%)	21.2 (22.8%)	0.556
25~29	24 (25.8%)	29.6 (31.8%)	0.812
30~34	25 (26.9%)	22.0 (23.7%)	1.135
35~39	17 (18.3%)	13.2 (14.2%)	1.284
40~44	12 (12.9%)	4.5 (4.8%)	2.667
45~49	1 (1.1%)	0.5 (0.5%)	2.000
Total	93 (100.1%)	93.0 (100.0%)	1.000
Mean age	31.7	29.1	
Variance	45.5	33.8	

をはさんで、2つのピークがあり、本症には高齢の母から発生する群と母年齢に関係なく発生する群が存在するのである^{4,7)}。理論的には Klinefelter 症候群の約60%は母側の X 染色体不分離によって発生すると推定されており⁴⁾、その多くを高齢の母に起因するものが占めると考えられる。

つきに母年齢(5歳階級)別に Klinefelter 症候群の子供を産む相対危険度を観察数と期待数の比から計算すると、母年齢が30歳をこえると相対危険度は少しづつ上昇しはじめる。そして、母年齢が40歳をすぎると相対危険度は2~2.5倍となることが示される (Table 1)。すなわち、母の出産年齢が高くなる程、Down 症と同じように、Klinefelter 症候群が多く生まれることになる。高齢婦人の出産が Klinefelter 症候群の発生要因の1つであることは確かな事実と考えてよい。高齢出産が異常児を発生する原因として、最も可能性が高いのはヒトの卵の減数分裂にみられる特殊性であると考えられている。ヒトの卵は胎児期後期から排卵直前まで第1成熟分裂前期の網糸期 (dictyotene stage) にとどまり、高齢になる程、この期間が長くなるわけで、卵巣卵の老齢化、退行変性がおこるといわれる⁸⁾。

Klinefelter 症候群の患者の出生順位は下位にあることが多く、しかも末子が多いことが観察されている^{5,9)}。出生順位は母年齢と強い相関があるので、母年齢の影響を除いた対照を男性不妊外来の患者から抽出して比較すると、出生順位には差が認められない。同胞数を本症では多いといわれているが^{4,5)}、同じ方法で母年齢の影響を除いた対照と比べると多いとはいえない。したがって、出生順位および同胞数は母年齢に従属したもので、Klinefelter 症候群の発生要因とは無関係であると考えられることができる。

Klinefelter 症候群の同胞には男兄弟が多く、女子は

少ないことが観察されている^{4,9,10)}。自験例で調べると、同胞の性比は1.98となる。患者の出生年度における出生児の性比は平均1.06であるので、本症の同胞には男兄弟が確かに多い傾向がみられる。これは Turner 症候群の同胞に男兄弟が多いという観察⁴⁾と併せて興味ある現象である。

以上のように Klinefelter 症候群の発生要因の1つに高齢婦人の出産があることを述べたが、これに関連した現象として、日本をはじめ先進国一般に高齢婦人の出産が戦後、著しく減少していることである。(Fig. 2)。Klinefelter 症候群の発生頻度は男子新生児

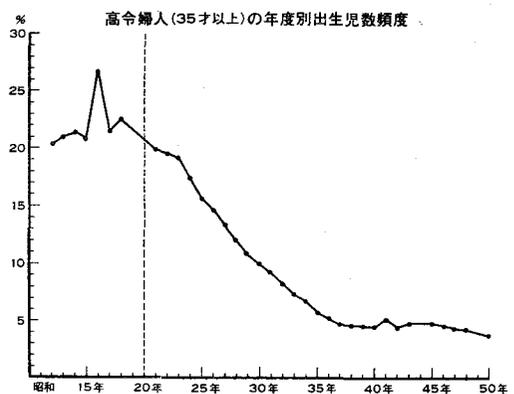


Fig. 2.

400~500人に1人というのが、これまでの通説であった¹¹⁾。しかし、最近2, 3年の新生児調査では男子0.1%の内外の頻度に一致している¹²⁻¹⁴⁾。すなわち、現在では男子1000人に1人が正しい発生頻度であり、頻度の低下は高齢婦人の出産の減少を反映した現象と考えられるのである。

2. 皮膚紋理所見の意義

皮膚紋理の所見は一見して、それと判る特徴的なものと、多数例を集めて正常と比較すると統計的に正常とは異なる傾向として捉えられる所見とがある。常染色体異常には一般に特徴的な所見があり、臨床的に補助診断として応用される。これに対して、性染色体異常では Turner 症候群の皮膚紋理には比較的、特徴があるが、ほかの多くは正常群との比較で統計的な差として認められる所見である。Klinefelter 症候群 (XXY) にみられる皮膚紋理の所見はその典型的なものである。したがって、補助診断的な価値は全くない。

皮膚紋理には人種差があり、例えばコーカサス人種で得られた所見を、そのままモロコ人種にあてはめることができない場合が多い。Klinefelter 症候群の皮膚紋理の研究はコーカサス人種では比較的行なわれているが、モロコ人種ではきわめて少なく、ここに日本人症例を研究する1つの意義がある。さらに、皮膚紋理には男女差があり、皮膚紋理の形成過程に性染色体の影響があると考えられる。性染色体の過剰あるいは不足によって現われる皮膚紋理の異常から皮膚紋理の形成にXあるいはY染色体が関わる部分を明らかにすることができる。XXYの皮膚紋理の研究はその発端となるもので、この点にもう1つの意義がある。紙面が限られているので、皮膚紋理の基礎知識については、すでに優れた総説がいくつかあるので^{15,16)}、それらにゆずることとする。

1) 指紋出現頻度および指紋隆線数¹⁷⁾

Klinefelter 症候群にみられる指紋の種類別の頻度を正常男女のものと比較すると、それは男子よりも、むしろ女子の頻度に類似している (Table 2)。弓状

Table 2. Percentage frequencies of finger patterns on all digits of Klinefelter's syndrome and controls.

	A	R	U	W
Klinefelter's syndrome (n=480)	3.3	2.3	53.3	41.0
males (n=3050)	1.6	3.4	46.7	48.3
females (n=3060)	2.0	2.5	53.2	42.4

controls data from Matsuda (1973).

紋の頻度が高いことが、白人の症例ではしばしば指摘されているが、人種差を考慮しても日本人症例では正常男女に比べて弓状紋が有意に多いとはいえない。ただし、各指別に指紋を調べると、母指にのみ正常男女

に比べて、弓状紋が現われる頻度が有意に高い。

本症の指紋の隆線数は渦状紋、蹄状紋のいずれも正常男女に比べると隆線数が少ない。したがって、総指紋隆線数は正常男女より有意に少ない (Table 3)。総指紋隆線数には人種差があって、日本人は白人より隆線数が多いが、Klinefelter 症候群についても、白人の症例より総隆線数は多い。

Table 3. Total finger ridge counts in Klinefelter's syndrome and male and female controls.

	mean ± S.D.
Klinefelter's syndrome (n=48)	125.91 ± 42.95
males (n=305)	151.28 ± 46.09
females (n=306)	142.20 ± 44.81

controls data from Matsuda (1973).

2) 指三叉 a—b 隆線数¹⁸⁾

指三叉 a と b の間に介在する隆線数である。Turner 症候群では指紋隆線数の増加と a—b 隆線数の増加がみられる。指紋隆線数が減少する Klinefelter 症候群では Turner 症候群との対比から a—b 隆線数は減少するのではないかと考えられる。しかし、正常との間に有意差はみられない (Table 4)。a—b 隆線数にも人種差があり、総指紋隆線数とは逆に、日本人は白人より少ない。Klinefelter 症候群にも差があり、白人症例に比べると日本人症例の a—b 隆線数は10本以上少ない。

Table 4. Palmar a—b ridge counts of patients with Klinefelter's syndrome among Japanese compared with male and female Japanese control groups.

	left	right	total
Klinefelter's syndrome (n=51)	36.43 ± 0.70 (24-56)	36.08 ± 0.58 (27-47)	72.51 ± 1.13 (59-103)
Males (n=56)	37.55 ± 0.73 (27-49)	37.43 ± 0.75 (27-48)	74.98 ± 1.40 (56-94)
Females (n=55)	37.55 ± 0.54 (27-49)	36.45 ± 0.51 (27-45)	73.80 ± 0.76 (57-92)

None of the differences are statistically significant.

3) 腕三叉の位置¹⁹⁾

本症の腕三叉は正常男女より手掌の遠位に位置するというのが最近の一致した見解である。以前に逆に正常より近位にあるといわれていた。注意しなければなら

らないのは腕三叉の位置の測定法で、atd 角度法によると正常との間に有意差は得られないが、軸の長さを計測する方法を用いると、正常との差が明確となる (Table 5).

Table 5. Height of axial triradius in 51 patients with Klinefelter's syndrome and in 59 control males and 56 control females.

	t	t'
Klinefelter's syndrome n=102	28.4% 29	71.6% 73
male controls n=118	49.2% 58	50.8% 60
female controls n=112	48.2% 54	51.8% 58

4) 手掌主線の終末区域と主線示数²⁰⁾

正常男女の手掌主線 D, C, B, A の終末区域は左手と右手で非対称である。これに対して、Klinefelter 症候群の主線 D と C の終末区域は左右対称である (Table 6, 7)。主線示数の左右差の大きさも正常男女に比べると本症では最も小さい。主線の走向が左右非対称性を失う現象は Down 症にみられる。Klinefelter

Table 6. Percentage frequencies of terminations of the palmar main line D in patients with Klinefelter's syndrome and controls.

Main line	Terminations	Klinefelter's syndrome n=65			Male controls n=100			Female controls n=100		
		L	R	L+R	L	R	L+R	L	R	L+R
D	7	44.6	35.4	40.0	43.0	27.0	35.0	55.0	28.0	41.5
	8	—	—	—	1.0	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0
	9	35.4	35.4	35.4	36.0	39.0	37.5	28.0	44.0	36.0
	11	18.5	29.2	23.8	13.0	32.0	22.5	16.0	27.0	21.5
	X	—	—	—	6.0	—	—	3.0	—	—
0	1.5	—	0.8	1.0	—	0.5	—	—	—	

Table 7. Percentage frequencies of terminations of the palmar main line C in patients with Klinefelter's syndrome and controls

Main line	Terminations	Klinefelter's syndrome n=65			Male controls n=100			Female controls n=100		
		L	R	L+R	L	R	L+R	L	R	L+R
C	5'	9.2	3.1	6.2	8.0	—	4.0	8.0	1.0	4.5
	5"	36.9	27.7	32.3	39.0	28.0	33.5	46.0	22.0	34.0
	6	—	—	—	1.0	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0
	7	27.7	24.6	26.2	27.0	27.0	27.0	20.0	38.0	29.0
	9	6.2	24.6	15.4	7.0	32.0	19.5	10.0	24.0	17.0
	11	—	3.1	1.5	2.0	3.0	2.5	—	—	—
	X	7.7	9.2	8.5	14.0	7.0	10.5	5.0	10.0	7.5
	0	12.3	7.7	10.0	2.0	1.0	1.5	10.0	4.0	7.0

症候群の皮膚紋理の左右差はなお検討の余地がある興味ある課題である。

5) 掌紋²¹⁾

本症の小指球紋、母指球紋、指間紋、手掌三叉には、正常男女と比較して統計的に差がみられる形質はない。

6) 足紋²²⁾

本症の足紋はまだ、白人例についても十分、研究されていない。特徴的な紋理は足底のいずれの区域にもみられない。1つの興味ある点は、足母指球にみられる遠位蹄状紋は正常男女に比べて、大きな紋理が少ないことである。(Table 8)。Turner 症候群の足母指球の渦状紋、蹄状紋が大きいという所見とは対照的である。

Table 8. Frequencies of hallucal distal loops (L^d).

	Klinefelter's syndrome n=160	Males n=200	Females n=200
Small L ^d (≤20)	35.6%	21.5%	26.5%
Large L ^d (>21)	11.3%	33.0%	30.0%
Total	46.9%	54.5%	56.0%

3. Taurodontism の合併頻度²³⁾

taurodontism は歯の形態異常の1種である。その特徴は多根歯にみられ、レ線的に短い歯根、歯髓腔の拡大、歯の軀幹部の延長が認められることである。taurodontism は“ウシの歯”という意味で、これはネアンデルタール人やハイデルバーク人などの旧人類の歯が有蹄類動物の歯の形態に似ていたことに命名の由来がある。これに対する現代人の歯は“イヌの歯” cynodontism といわれる。taurodontism が Klinefelter 症候群の患者の歯にみられることを見出したのは Law (1969)²⁴⁾ である。このことが日本に紹介されたのも比較的早く、稗田ら (1971)²⁵⁾ は taurodontism がある4歳の少年に染色体検査を行ない、核型が47, XXY であったことを報告している。taurodontism は XXY のほか、XXX, XYY や, XXXX などの亜型にもみられることが知られている。

Klinefelter 症候群 (XXY) について系統的に taurodontism が調べられたことはなく、合併頻度についてはまだ知られていなかった。演者は31症例について調べると6例 (19.4%) にみられ、対照男女に比べて、高い頻度で Klinefelter 症候群には taurodontism が合併することを明らかにすることができた (Table 9,

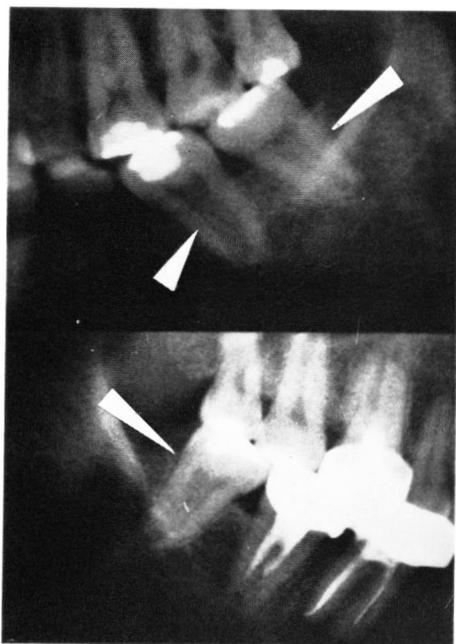


Fig. 3. Taurodontism affecting the mandibular left second and third, and right second molars (47, XXY Klinefelter's syndrome)

Table 9. Frequencies of taurodontism in the patients with Klinefelter's syndrome.

Klinefelter's syndrome n=31	19.4 % (6)
Control males n=48	2.1 % (1)
Control females n=63	4.8 % (3)

Fig. 3).

taurodontism の発生には過剰X染色体が直接、関与していると考えるのが妥当である。過剰X染色体の数が増える程、taurodontism の合併頻度も高くなるようで、症例報告されている多くは2個以上の過剰Xをもつ個体である。Klinefelter 症候群の口腔-顔面頭蓋系には、このほか、浅い口蓋 (shallow palate)、下顎突出 (mandibular prognathism) などの異常がみられるが、なかでも taurodontism は頻度の高い、顕著な小奇形である。

おわりに

Klinefelter 症候群を診療する機会には泌尿器科医が最も多い。Down 症の人類遺伝学的研究が小児科医

によって発展してきたように、Klinefelter 症候群に関するこの方面の研究は、現状では泌尿器科医が担当しなければならない課題である。

文 献

- 1) Court Brown, W. H., Law, P. and Smith, P. G.: *Ann. Hum. Genet.*, **33**: 1~4, 1969.
- 2) Carothers, A. D., Collyer, S., De Mey, R. and Frackiewicz, A.: *Ann. Hum. Genet.*, **41**: 277~287, 1978.
- 3) Boyer, S. M., Ferguson-Smith, M. A. and Grumbach, M. M.: *Ann. Hum. Genet.*, **25**: 215~225, 1961.
- 4) Soltan, H. C.: *J. Med. Genet.*, **5**: 173~180, 1968.
- 5) Frøland, A.: *Dan. Med. Bull.*, **16**(Suppl. 6): 1~108, 1969.
- 6) Borgaonkar, D. S. and Mules, E.: *J. Med. Genet.*, **7**: 345~350, 1970.
- 7) Ferguson-Smith, M. A., Mack, W. A., Ellis, P. M., Dicken, M., Sanger, R. and Race, R. R.: *Lancet*, **i**: 46, 1964.
- 8) 美甘和哉: *北海道医誌*, **52**: 226~232, 1977.
- 9) Lenz, V. W.: *Acta Genet.*, **9**: 249~283, 1959.
- 10) Akesson, H. O. and Lambert, G.: *Lancet*, **ii**: 106~107, 1966.
- 11) 高井修道: *ホと臨*, '77 増刊, p. 542, 1977.
- 12) Philip, J., Lundsteen, C., Owen, D. and Hirschhorn, K.: *Amer. J. Hum. Genet.*, **28**: 404~411, 1976.
- 13) Evans, H. J.: *J. Med. Genet.*, **14**: 309~312, 1977.
- 14) Higurashi, M., Iijima, K., Kitamura, S., Karasawa, S., Hoshina, H., Watanabe, N. and Ohkawa, Y.: *Jap. J. Human Genet.*, **20**: 247, 1976.
- 15) 岡島道夫: *遺伝*, **23**: 4~9, 1969.
- 16) 岡島道夫: *東京医学*, **83**: 316~329, 1975.
- 17) Komatz, Y. and Yoshida, O.: *Hum. Hered.*, **26**: 290~297, 1976.
- 18) Komatz, Y. and Yoshida, O.: *Hum. Biol.*, **48**: 581~584, 1976.
- 19) Komatz, Y. and Yoshida, O.: *Jap. J. Human Genet.*, **21**: 123~128, 1976.
- 20) Komatz, Y. and Yoshida, O.: *Jap. J. Human Genet.*, **22**: 281~286, 1977.

- 21) Komatz, Y. and Yoshida, O.: Jap. J. Human Genet., **23**: 245~248, 1978.
- 22) Komatz, Y., Kiriya, T. and Yoshida, O.: J. Ment. Defic. Res., 1979 (in press).
- 23) Komatz, Y., Tomoyoshi, T., Yoshida, O., Fujimoto, A. and Yoshitake, K.: J. Med. Genet., **15**: 452~454, 1978.
- 24) Law, D. B., Lewis, T. M. and Davis, J. M.: An Atlas of Pedodontics. Saunders, Philadelphia, 1969.
- 25) 稗田豊治・大東道夫: 小児歯科学誌, **6**: 79~85, 1971.

(1979年3月1日受付)