

Klinefelter 症候群にかんする臨床的研究

Ⅲ. Klinefelter 症候群の出生時父母年齢, 出生順位, 同胞数, 同胞性比,
双生児頻度について

京都大学医学部泌尿器科学教室

小 松 洋 輔
友 吉 唯 夫
吉 田 修

CLINICAL STUDIES ON KLINEFELTER'S SYNDROME

III. PARENTAL AGE AT BIRTH; BIRTH RANK; NUMBER, SEX RATIO
AND TWIN INCIDENCE OF SIBSHIP

Yosuke KOMATSU, Tadao TOMOYOSHI and Oamu YOSHIDA

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

In order to investigate biological factors in pathogenesis of Klinefelter's syndrome, 47 cases with XXY karyotype were studied as to parental age at birth, rank, number of sibship, sex ratio of sibship and incidence of twin in sibship.

Maternal age at birth in Klinefelter's syndrome was 32.0 ± 6.60 in average, being significantly higher than the national average (29.3 ± 3.99). Distribution of the maternal age was bimodal, and relative risk rate of Klinefelter's syndrome increased after 35 of age.

Paternal age at birth was 36.6 ± 7.71 in average. Significance of this value was not clear because of lack of control.

Birth rank did not differ from the general population. Number of sibship was 4.5 in average. Sex ratio of sibship was dominant in male. There was no case having twin in sibship.

は じ め に

自然に発生するヒトの染色体異常の直接の原因は現在なお, 明らかにされていない。しかし染色体異常を引き起こしやすい要因としては, いくつかのものが挙げられる。その一つは母の年齢である。

Down 症の多くを占めるトリソミー型は, 高齢の母から高頻度に発生することはよく知られた事実である。性染色体にかんして, 同じくトリソミー型と考えられる XXY Klinefelter 症候群については, 1958年 Ferguson-Smith¹⁾ が出生時母年齢が高い症例を記載して以来, 本症にも, 一部にその発生が母の高齢と因果関係にある群が存在することが知られるようになった。

Klinefelter 症候群は本邦においても, 現在ではかなり普遍的な疾患となり, 多数の症例から, その発生の背景にある種々の生物学的要因を検討することも可能となった。

以下に, われわれの経験例から, 出生時父母年齢, 出生順位, 同胞数, 同胞性比, 双生児頻度にかんする調査成績を報告したい。これらは, 本邦における症例では検討されていない事項である。

対 象 と 方 法

対象は不妊あるいは性器發育不全, 性機能障害を訴えて来院した47例の Klinefelter 症候群である。個々の症例は Appendix I に一括した。核型は 47, XXY

型の患者に限定した。これら47例の患者について、生年月日、出生時における父および母年齢、出生順位、同胞数、同胞の性別、同胞内の双生児の有無を調査し、資料とした。

出生時母年齢については、Tonomura ら²⁾の方法に従い、1937年より1953年にわたる厚生省編「人口動態統計」より各年度別の母の年齢別男子出生児数について、母の年齢別5歳階級分布の全国平均の割合を算出した (Appendix II)。これを用いて、患者の生年度別および母の年齢別に患者数を全国平均に標準化して、期待数を求め、これを対照した。本邦では1936年以前、1944年、1945年の母の年齢別出生児数にかんする資料がないので、1936年以前に出生した患者は1937年に、1944年は1943年に、1945年は1946年に編入して期待数を求めた。

出生時父年齢は対照とする全国資料が症例の大部分を占める1946年以前にはないため、出生年度が1924～1944年の間に分布する精子数正常 ($40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上) の男子 154 例の出生時父年齢と比較した。

出生順位についても、1946年以前には、全国資料がないため、最も古い1947年の出生順位別出生児数より出生順位の標準を算出した。出生順位は母の年齢と関連し、その影響を強くうけるので、母の5歳階級年齢別の出生順位の分布の割合を算出し、母の年齢の影響を除外した出生順位の全国平均分布の割合を求めた。これを用いて、患者の出生順位の分布を全国平均に標準化して、期待数を求め、観察数と比較した。

結 果

患者の生年度別の分布は Table 1 のごとくである。

1) 出生時母年齢

47例の出生時母年齢の分布は Fig. 1 に示すように、28歳と34歳にピークがあり、二峰性分布の傾向がある。Klinefelter 症候群の平均母年齢は 32.0 ± 6.60 歳である。これは一般集団の全国平均の母年齢 29.3 ± 3.99 歳に比較して有意に高い (Table 2)。

Table 1. Distribution of patients with Klinefelter's syndrome by years.

Year	Number of cases
1923	1
1934	1
1935	1
1936	3
1937	3
1938	3
1939	1
1940	4
1941	4
1942	4
1943	5
1944	7
1945	1
1946	3
1947	1
1948	1
1950	1
1952	1
1953	2

Table 2. Maternal age distribution and relative incidence.

Age (years)	Number of patients		relative incidence obs./exp.
	observed	expected	
15～19	0	0.96(2.0%)	0.61
20～24	7(14.9%)	10.37(22.0%)	
25～29	13(27.7%)	14.81(31.4%)	0.88
30～34	11(23.4%)	11.30(24.0%)	0.97
35～39	11(23.4%)	6.83(14.5%)	1.61
40～44	4(8.5%)	2.52(5.3%)	1.59
45～	1(2.1%)	0.33(0.7%)	3.03
Total	47(100%)	47.12(99.9%)	
Mean age	$32.0 \pm 6.6^*$	29.3 ± 4.0	

* $t=2.39$ $p<0.05$

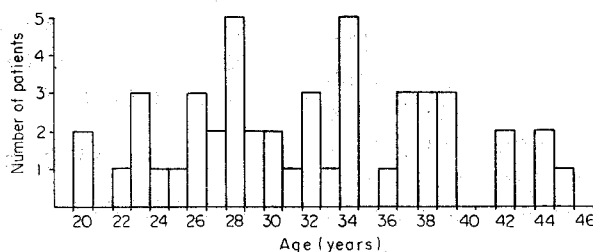


Fig. 1. Ages of the mothers (in years) at birth of patients.

観察数を期待数で除した相対危険率は35歳以上から増加がみられる。

2) 出生時父年齢

45例の Klinefelter 症候群の平均父年齢は 36.6±7.1歳であり、精子数正常の男子 154 例の平均父年齢 33.3±1.76歳に対して有意に高い (Table 3)。

Table 3. Paternal age distribution of patients with Klinefelter's syndrome and normozoospermia.

Age (years)	Number of patients	
	Klinefelter's syndrome	Normozoospermia
15~19	0	0
20~24	1	7
25~29	5	39
30~34	14	53
35~39	10	32
40~44	6	19
45~	9	9
Total	45	150
Mean age	36.6	33.3
S.D.	7.71	1.76

$$t=2.80 \quad p<0.01$$

3) 出生順位

47例の出生順位別の観察数と母の年齢の影響を除外した出生順位の期待数の分布に有意の差を認めない (Table 4)。

Table 4. Birth rank after exclusion of maternal age effect.

Live birth-rank	Number of patients		obs./exp.	χ^2
	observed	expected		
1	16	9.54	+6.46	4.37
2	3	8.27	-5.27	3.36
3	10	6.97	+3.03	1.31
4	5	5.79	-0.79	0.11
5	4	4.80	-0.80	0.13
6~	9	11.64	-2.64	0.60
Total	47	47.01		9.88

$$d.f.=5 \quad p<0.05$$

4) 同胞数

同胞数の分布は 2 人という少ない家族と 6 人という比較的大きい家族にピークがある。平均同胞数は 4.5 人である (Fig. 2)。

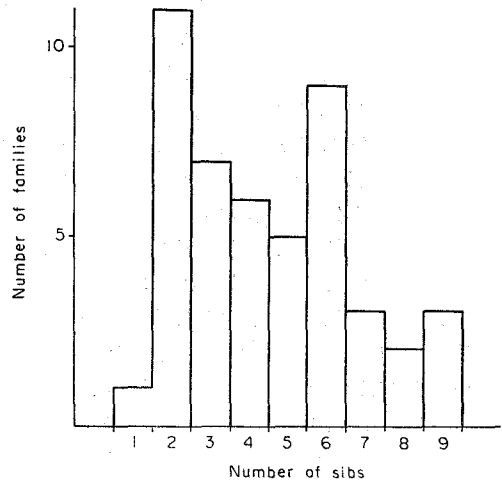


Fig. 2. Distribution of patient's sibship size.

Table 5. Sex ratio of sibships of patients with Klinefelter's syndrome.

male	female	total
92	66	158
% of male 58.2%		
female/male ratio		Number of families
<1.00		19 (59.4%)
1.00		4 (12.5%)
>0.00		7 (21.9%)

5) 同胞性比

同胞の性別が判明した32家族について、検討した。同胞の性別は表現型によったので、Klinefelter 症候群の患者は男子に含めると、同胞の性比は Table 5 に示す割合となる。全同胞数のうち男子の占める割合は 58.2%で、男子のほうが多い。各家族について、同胞の性比を求めると男子優性は59.4%、女子優勢は21.9%、男女同数は12.5%となる。

6) 双生児の頻度

47例中、同胞に双生児が存在した例は認められなかった。

考 察

染色体異常に基づく疾患のうち、出生時の母年齢が因果関係をもつと考えられているのは、トリソミー型の核型異常を示すものに限られている。たとえば、Down 症のなかで、トリソミー型、モザイク型は高齢の母から生まれる頻度が高いことが明らかにされているが、転座型は母年齢の効果が認められていない。

⁵⁾ モノソミー型の Turner 症候群は母年齢に依存しないことが明らかにされている⁶⁻⁹⁾。

やはり、トリソミー型の核型異常といえる XXY Klinefelter 症候群にかんしては、かなり以前より母年齢が発生要因として着目されてきた。Klinefelter 症候群の核型異常が明らかにされる前に、Ferguson-Smith¹⁾ は43歳と46歳の高齢の母から出生した性染色体陽性の症例を記載した。核型異常が証明された1959年に Lenz ら²⁾ は66例の Klinefelter 症候群の出生時母年齢の分布を報告した。同年、Lenz³⁾ はさらに症例数をのばし、102例の出生時母年齢を調べ、40歳以上の母が14.7%を占めることを示した。これは Down 症にみられるほど、顕著ではないが、一般集団における同年齢の母の占める割合に比べると、大きな違いがあり、母年齢の上昇が Klinefelter 症候群においても、発生要因の一つであることを示唆した。

われわれが調べた47例の出生時平均母年齢は32.0歳であったが、これは欧米諸国におけるこれまでの成績とほぼ一致する (Table 6)。欧米の報告では対照の平均母年齢を1年度のみ的一般集団から算出し、この値より Klinefelter 症候群の母年齢が高いとしている。われわれは患者の生年度によって、母年齢分布が変動することを考慮して、患者別の生年度にできるだけ対応させた全国平均の母年齢を求めた。その結果、Klinefelter 症候群の出生時平均母年齢は一般集団より、2.7歳有意に高いという成績が得られた。

Penrose¹⁷⁾ は Klinefelter 症候群の母年齢は二峰性に分布することを指摘した。Soltan¹⁵⁾ も同様に母年齢分布の bimodality を記載した。われわれの症例の分布は28歳と34歳にピークがあり、年齢幅がせまいが、bimodality の傾向がうかがわれた。

このような分布の様相から、Klinefelter 症候群には母年齢の上昇に関係して発生する群と母年齢と無関係に発生する群が存在するのではないかと考えられた^{11,18)}。前者は母側の X 染色体不分離によって発生し、後者は父側に起こった不分離によって発生するのではないかと推察された¹⁸⁾。しかし、Xg^a 式血液型検査によって、過剰 X の由来が明らかにできた症例からは、母年齢の二峰性分布を強く裏づけるような成績はまだ得られていない。すなわち、母年齢に依存する群が含まれると考えられる X^MX^MY 型 (10例) の平均母年齢は30.9歳¹⁶⁾で、Klinefelter 症候群全体の母年齢に比べて高いとはいえない。一方、母年齢に依存しない群が含まれる X^PX^MY 型 (7例) の平均母年齢は27.02歳で、これは一般集団の母年齢と差がないようである。

Down 症は、母年齢の効果が Klinefelter 症候群に比べると、より顕著であるといわれ、平均母年齢は Klinefelter 症候群に比べて、より高いことが報告された^{6,11,19)}。しかし Down 症の母年齢をトリソミー型に限ってみると、Chitham ら²⁾ の33.7歳、Tonomura ら²⁾ の30.1歳、Slavin ら⁵⁾ の33.5歳という内外の報告があり、Klinefelter 症候群の母年齢との差は著明ではない。Frøland ら¹³⁾ は XXY 例の64%は X^MX^MY 型であると推計しており、母側の X 染色体不分離による例が多くを占めると考えられる。

このように、同じトリソミー型の核型異常としての Down 症と Klinefelter 症候群とは、発生要因として母年齢が関係している割合はこれまで考えられていたほど差異がなく、ほぼ共通しているのではないと思われる。

出生時父年齢と密接な関係をもつ疾患は、軟骨異常

Table 6. Parental ages at birth of patients with Klinefelter's syndrome.

author	number of patients studied	average parental age and standard error or deviation	control	nation
Ferguson-Smith et al. (1964)	45 45	M: 32.5±6.7 P: 33.8±7.8	28.7 32.2	England
Hambert (1966)	72 66	M: 33.4 P: 3.70		Sweden
Frøland et al. (1968)	64 62	M: 31.6 P: 34.9	29.4	Denmark
Nielsen (1968)	20	M: 32.6±6.0	29.3±6.1	Denmark
Soltan (1968)	35 34	M: 31.1±1.1 P: 35.5±1.5	27.5 31.9	Canada
Borgaonkar et al. (1970)	20 21	M: 28.45±1.53 P: 30.32±1.70	26.42	U.S.A.
Present author	47 45	M: 32.0±6.6 P: 36.6±7.7	29.3±4.0 (33.3±1.8)	Japan

養症および尖頭合指症が知られているが⁶⁾、Down 症では出生時父年齢は発生要因ではないとされている。父年齢は母年齢と強く相関するものであるから、父年齢の観察値より母年齢の影響を除外すると、一般集団の平均父年齢との間に差がないことが明らかにされている^{2,4,5)}。

Klinefelter 症候群にかんしては、Lenz ら¹⁰⁾が本症の父母の年齢差が一般集団のそれと変わらないことから、出生時父年齢は意義がないとした。母年齢と同様に、父年齢についても諸家の報告があるが、その意義については考察が加えられていない (Table 6)。

われわれが調べた45例の平均父年齢は36.6歳であるが、母年齢と同じ方法で、生年度に対応させ、かつ母年齢の影響を除外した一般集団の父年齢を求め、これと比較検討することが必要である。本邦では資料のある1952年以降に出生した症例についてはこの方法が可能であるので、今後の検討にまらたい。

Klinefelter 症候群の出生順位にかんする記載は、Lenz⁶⁾のものが唯一と考えられるが、本症は一般集団に比べて出生順位の下の位のものが多いと報告した。われわれは1948年度の全国統計より、出生順位の期待数を求めたが、母年齢を考慮しない場合、母年齢の影響を除外した場合のいずれも、第1子と第3子の観察数が多い傾向がみられたが、有意の差ではなかった。下の位のものが多いという Lenz の成績とは一致せず、出生順位そのものは発生要因とは関係がないという結果がでた。しかし、戦前と戦後では出産計画に大きな差異があると考えられ、出生順位にかんする資料を得られる年代の症例について、再検討を要すると思う。なお、Down 症では第1子に多いという報告があるが²⁾、無関係であるとする意見が多い^{4,5)}。Turner 症候群は第1子が圧倒的に多いといわれる⁶⁾。

同胞数にかんしては、Soltan⁹⁾の報告があり、Klinefelter 症候群の同胞数は平均5.2人であり、対照および Turner 症候群に比較すると多く、Klinefelter 症候群の母は多産の傾向があると述べた。われわれの成績は平均4.5人で、Lenz⁶⁾の記載した同胞数から算出した4.2人に近い。わが国の現状からは多いようであるが、症例の多くは戦前例であるから、多いとは結論できない。

Turner 症候群の同胞には女子が少ないことが報告されてきた⁹⁾。Klinefelter 症候群では Lenz ら¹⁰⁾によれば、同胞中男子が53.2%を占め、Soltan⁹⁾の報告では男女同数である。われわれの症例では、全同胞については男子が58.2%を占めた。同胞に男兄弟が多い家族は59.4%となり、Turner 症候群と同様に同胞に

女子が少ない傾向がみられた。

Klinefelter 症候群の同胞には双生児の発生頻度が高いことが Nielsen¹⁴⁾によって指摘された。Klinefelter 症候群25例の同胞に5.59%という高い頻度で認められた。Soltan⁹⁾も8.8%という頻度を報告しており、一般集団の発生頻度よりはるかに高い。Turner 症候群の同胞にも双生児頻度は高く、6.3%と報告された⁸⁾。Nielsen¹⁴⁾は Klinefelter 症候群では、母年齢が高いことも、双生児頻度が高い一因であろうが、性染色体不分離現象と双生児発生の原因または素因には共通したものが存在することを示唆している。われわれの症例には同胞内に双生児がみられる例は認められなかった。

ま と め

Klinefelter 症候群の発生の背景にある生物学的要因を検討する目的で、XXY 型 Klinefelter 症候群の47例について、次のような項目について調査した。

1) 出生時父母年齢、2) 出生順位、3) 同胞数、4) 同胞性比、5) 同胞内の双生児頻度。

Klinefelter 症候群の出生平均母年齢は 32.0 ± 6.60 歳で、全国平均の母年齢 29.3 ± 3.99 歳に比べて、有意に高い。母年齢の分布には二峰性分布の傾向がある。母年齢が35歳をこえると発生相対危険率は上昇する。平均父年齢は 36.6 ± 7.71 歳であるが、対照が得られないので、意義は不明である。

出生順位そのものは一般集団の分布との間に差がない。同胞数は平均4.5人である。同胞の性比は男子のほうが多い。同胞内に双生児がいる症例はなかった。

本論文の要旨は第19回日本不妊学会総会において口演発表した。

引用文献

- 1) Ferguson-Smith, M. A.: Chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary microorchism) in a mental-deficiency hospital. *Lancet*, 1: 928, 1958.
- 2) Tonomura, A., Oishi, H., Matsunaga, E. and Kurita, T.: Down's syndrome: A cytogenetic and statistical survey of 127 Japanese patients. *Jap. J. Human Genet.*, 11: 1, 1966.
- 3) Chitham, R. G. and MacIver, E.: A cytogenetic and statistical survey of 105 cases of mongolism. *Ann. Human Genet.*, 28: 309, 1965.
- 4) 松永 英: 染色体異常症の発生と母年齢. 臨床科

- 学, 6: 648, 1970.
- 5) Slavin, R. E.: Kamada, N. and Hamilton, H. B.: A cytogenetic study of Down's syndrome in Hiroshima and Nagasaki. *Jap. J. Human Genet.*, 12: 17, 1967.
 - 6) Lenz, V. W.: Der Einfluss des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind. *Acta Genet.* 9: 249, 1959.
 - 7) Boyer, S. M., Ferguson-Smith, M. A. and Grumbach, M. M.: The lack of influence of parental age and birth order in the etiology of nuclear sex chromatin-positive Turner's syndrome. *Ann. Human Genet.*, 25: 215, 1961.
 - 8) Nance, W. E. and Uchida, I.: Turner's syndrome, twinning and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Amer. J. hum. Genet.*, 16: 380, 1964.
 - 9) Soltan, H. C.: Genetic characteristics of families of XO and XXY patients, including evidence of source of X chromosomes in 7 aneuploid patients. *J. med. Genet.*, 5: 173, 1968.
 - 10) Lenz, V. M., Nowakowski, H., Prader, A und Schirren, C.: Die Ätiologie des Klinefelter-Syndroms. *Schweiz. med. Wschr.*, 89: 727, 1959.
 - 11) Ferguson-Smith, M. A., Mack, W. S., Ellis, P. M., Dickson, M., Sanger, R. and Race, R. R.: Parental age and the source of the X chromosomes in XXY Klinefelter's syndrome *Lancet*, 1: 46, 1964.
 - 12) Hambert, G.: Males with positive sex chromatin. An epidemiologic investigation followed by psychiatric study of 75 cases. *Akad. forl Gumpert, Goteborg.* (9より引用)
 - 13) Frøland, A., Sanger, R. and Race, R. R.: Xg blood groups of 78 patients with Klinefelter's syndrome and of source of their parents *J. med. Genet.*, 5: 161, 1968.
 - 14) Nielsen, J.: Twins and Klinefelter's syndrome. *Acta Genet. Med. Gemell.*, 17: 358, 1968.
 - 15) Borgaonkar, D. S. and Males, E.: Comments on patients with sex chromosome aneuploidy: dermatoglyphs, parental ages, Xg^a blood group. *J. med. Genet.*, 7: 345, 1970.
 - 16) Penrose, L. S.: *Human Chromosome Abnormalities*, Illinois, 1961. (17より引用)
 - 17) 外村 晶: Klinefelter 症候群—XXY 型の発生機構に関する知見. *ホと臨*, 14: 877, 1966.
 - 18) Penrose, L. S.: Mongolism. *Brit. med. Bull.*, 17: 184, 1961.

Appendix I.

No	Name	Year of birth	At birth of patient		Birth rank	Sex of sibship
			Paternal age	Maternal age		
1	N. Y.	1937	47	37	8/8	M3 F5
2	H. A.	1938	39	29	4/6	M4 F2
3	H. M.	1934	38	28	6/9	M4 F5
4	H. I.	1937	30	28	3/9	
5	N. I.	1941	26	23	1/5	M4 F2
6	Y. O.	1943	?	37	1/2	
7	K. K.	1943	30	35	3/3	M2 F1
8	I. T.	1940	48	38	6/6	
9	Y. S.	1942	27	20	1/2	M2
10	M. N.	1938	25	22	1/1	
11	Y. S.	1923	44	32	2/6	M2 F4
12	Y. H.	1935	20	20	1/2	
13	Y. I.	1948	33	30	1/2	
14	K. I.	1944	39	37	5/6	M2 F4
15	K. B.	1936	55	45	7/7	
16	M. H.	1944	40	34	4/4	
17	M. N.	1945	33	31	1/4	
18	T. O.	1944	32	27	2/2	M2
19	Y. K.	1944	48	42	1/6	M3 F3
20	M. S.	1936	30	26	3/3	
21	M. A.	1944	26	26	1/2	
22	K. F.	1940	38	34	3/3	
23	E. M.	1940	36	29	1/4	M3 F1
24	K. T.	1941	30	27	1/2	
25	H. K.	1946	?	38	4/4	
26	M. I.	1942	47	42	4/5	M4 F1
27	H. S.	1940	41	30	4/6	
28	T. O.	1947	31	32	3/3	M2 F1
29	M. N.	1937	33	26	1/3	M1 F2
30	H. U.	1942	39	34	5/6	
31	Y. M.	1953	30	28	1/2	
32	M. S.	1943	30	25	5/5	M4 F1
33	Y. K.	1948	49	44	6/6	M5 F1
34	T. I.	1943	48	44	7/7	M4 F3
35	Y. K.	1944	45	37	7/9	M4 F5
36	T. S.	1943	38	34	3/3	
37	K. I.	1953	37	32	5/5	M3 F2
38	A. H.	1938	32	28	3/3	M2 F1
39	K. T.	1950	46	39	1/2	
40	B. K.	1946	35	28	3/4	M1 F3
41	Y. K.	1942	?	39	6/6	M4 F2
42	Y. U.	1941	42	39	2/2	M1 F1
43	Y. S.	1946	35	24	1/5	M3 F2
44	M. K.	1936	40	38	7/7	M3 F4
45	T. S.	1941	31	33	3/4	M2 F2
46	H. I.	1939	32	23	3/8	M5 F3
47	K. Y.	1944	28	23	1/2	M1 F1

Appendix II.

Maternal age expectations of male children
derived from vital statistics. (all Japan)

Year	15~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~
1937	0.028	0.248	0.308	0.213	0.144	0.052	0.007
1938	0.022	0.255	0.347	0.241	0.121	0.036	0.005
1939	0.022	0.219	0.314	0.229	0.151	0.056	0.007
1940	0.022	0.210	0.318	0.240	0.148	0.055	0.007
1941	0.005	0.139	0.316	0.272	0.169	0.083	0.014
1942	0.020	0.210	0.307	0.249	0.174	0.059	0.007
1943	0.018	0.202	0.300	0.255	0.156	0.060	0.007
1946	0.023	0.220	0.308	0.250	0.150	0.043	0.006
1947	0.023	0.230	0.310	0.241	0.148	0.046	0.004
1948	0.027	0.257	0.305	0.218	0.143	0.046	0.004
1950	0.024	0.268	0.340	0.212	0.119	0.035	0.002
1952	0.018	0.261	0.368	0.220	0.104	0.028	0.001
1953	0.016	0.265	0.380	0.220	0.094	0.025	0.001