

Robertsonian Balanced Translocation を伴った Klinefelter 症候群—46, XXY t (13q; 14q)—の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

桐 山 奮 夫
小 松 洋 輔
田 中 陽 一
吉 田 修

KLINFELTER'S SYNDROME WITH ROBERTSONIAN BALANCED 13; 14 TRANSLOCATION

Tadao KIRIYAMA, Yosuke KOMATZ Yoichi TANAKA and Osamu YOSHIDA

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

(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)

Chromosome analysis of a 28-year-old man with complaint of childless life of 4-year-duration, who had typical phenotype and laboratory data of Klinefelter's syndrome, showed karyotype of 46, XXY, t(13q; 14q).

Family study revealed that the abnormal chromosome was transmitted to the patient from his mother who was phenotypically normal. The patient was also normal except characteristics of Klinefelter's syndrome. Hence, the translocation itself seems to develop no consistent phenotypical anomalies.

Karyotypes of 111 patients with Klinefelter phenotype who were seen at the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University were reviewed.

緒 言 症 例

Klinefelter 症候群は、1942年 Klinefelter, Reifenstein and Albright²¹⁾ によって初めて、原発性男子性腺機能不全症の1型として記載されて以来、1956年の Plunkett and Bar³⁴⁾ による性染色質の発見、1959年の Jacobs and Strong¹⁹⁾ による性染色体の異常の発見などがあり、その概念が大きく変わってきている。本症候群の概念の確立と染色体分析の普及とに相まって、本症候群はそれほどまれな疾患でないことが判明してきた。すなわち、本症候群の出現頻度は一般集団の0.17%前後⁴⁶⁾、精薄患者の0.54%前後³⁰⁾、生殖不能患者の10~20%³³⁾と推定されている。

われわれは最近、不妊を主訴として来院し、染色体分析の結果、D13, D14 の Robertsonian balanced translocation を伴った Klinefelter 症候群—46, XXY t (13q; 14q)—を経験したので報告する。

症例 (72-963-096) : 28歳, 男子, 調理師。

初診: 1979年12月13日。

主訴: 挙子の希望。

既往歴: とくになし。

家族歴: とくになし, 父34歳, 母32歳時の第3子 (戸籍上は第2子) で, 第1子は流産している (Fig. 1)。両親はいとこ同志である。

現病歴: 最終学歴は中学で, 学業は低位であったという。24歳で結婚し, 以後4年10カ月間不妊である。

理学的検査所見: 身長, 178.5 cm, 下節, 93 cm, 翼幅 (armspan) 181.5 cm, 体重 67 kg, 上下節比 = 0.92 須毛, 腋毛はほとんどなく, 恥毛は女性型である。声がわりもほとんどなく, 喉頭突起はわずかに触れる程度である。軽度の女性化乳房を認める。陰茎はほぼ正常大で包茎状である。両側睪丸は, 比較的よく発達した陰嚢内に降下しているが大豆大である。前立腺の

Table 1. Karyotypes of 111 patients with Klinefelter phenotype diagnosed at the Department of Urology, Kyoto University.

47, XXY	104
46, XXY, t(D; D)	1
46, XXY, t(13q; 14q)	1
46, XY/47, XXY	1
46, XX/47, XXY	1
45, XO/46, XY	1
46, XYq ⁺	2
totals	111

發育もわるい。

内分泌的検査所見: LH 21.3 mIU/ml, FSH 28.2 mIU/ml, testosterone 1.75 ng/ml, TSH 0.6 μ U/ml, T₃ RIA 130 ng/dl.

精液所見: 精液量 1 ml, 精子濃度 0/cc.

染色体検査: 46 XXY t(13q, 14q) (Fig. 1).

以上の結果より Robertsonian balanced 13q:14q translocation を伴った Klinefelter 症候群と診断した。家庭医学書の知識から Klinefelter 症候群であれば以後の検査は不要と、奇形の合併の有無などについての検査は拒否された。

両親の染色体検査については協力が得られたが兄妹

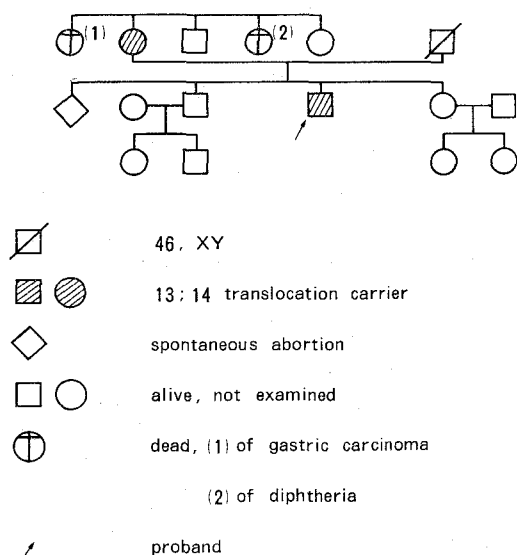


Fig. 1. Pedigrees showing transmission of 13;14 translocation.

のそれは拒否された。父親の染色体は 46, XY で正常であったが、母親の核型は XX t(13q; 14q) (Fig. 2) で、患者の異常染色体は母親由来のものであった。母親の同胞には流産を経験した同胞はない。

現在、患者に対してテストステロンの補充療法を行っている。

考 察

Klinefelter 症候群は、女性化乳房、無精子症、倭小睾丸、尿中ゴナドトロピンの上昇などを主症状とする 9 例の特異的な男性性腺機能不全症の Klinefelter, Reifenstein and Albright の 1942 年の報告²¹⁾に始まる。その臨床像⁴⁷⁾は、体形は肩幅が狭く、なで肩、手足が長く、胸が小さい。腰が大きく、陰茎・陰囊の發育の障害は軽度であるが、睾丸の發育はきわめて悪い。ひげは薄く、恥毛の分布は女性型である。10~20% に女性化乳房がみられる。高ゴナドトロピン血症を呈し、精細管の硝子様変性と間質細胞の腺腔様増殖を伴い、精子形成が行なわれない。軽度の知能障害を伴うことが多い。

Klinefelter 症候群の口腔—顔面頭蓋系の奇形には shallow palate, mandibular prognathism が知られている。これらより高い合併頻度で taurodontism が発生する。これは Komatz et al.²³⁾によれば 19.4% にみられる。Klinefelter 症候群の皮膚紋理には特異的な所見は存在しないが、一般集団のそれと比較すると発生頻度に有意差のある所見が存在する。皮膚紋理には人種差があり、したがって日本人の Klinefelter 症候群の皮膚紋理所見については日本人の特徴がある。これらの点については Komatz らの研究が詳しい^{22~28)}。

Klinefelter 症候群の平均母年齢は一般集団のそれよりも高く⁴⁶⁾、小松⁴⁵⁾の 93 例では、31.7 歳で 29.1 歳となっている。出生時の母年齢の分布は 2 峰性⁴⁵⁾で、このことは高齢の母から出生する群と母年齢に関係なく出生する群とが存在することを意味し、さらに Klinefelter 症候群の 60% は卵子の XX 染色体の不分離による X^MX^MY によるもの³⁵⁾で、高齢の母にこの不分離が多く発生する¹³⁾ことに基因する。

新生児の性染色体検査の結果からみると Klinefelter 症候群の発生頻度は男児の 0.17%⁴⁶⁾であり、精神薄弱児の 0.48~0.85%^{2,30,42)}、低知能非行犯罪者の 1.97%⁸⁾、生殖不能男子の 10~20%³³⁾が Klinefelter 症候群に該当する。しかし、最近では先進国における高齢女性の出産の減少につれて、Klinefelter 症候群の発生頻度も減少し、最近の新生児調査によると 0.1% の発生頻度になっている⁴⁵⁾。



Fig. 2. Chromosome analyses showing karyotype of 46, XXY in the patient (top) and 45, XX in his mother (bottom). One chromosome 14 is missing and an additional large metacentric chromosome (indicated by an arrow) is present. The 13; 14 Robertsonian translocation was confirmed by Giemsa staining.

Klinefelter 症例群における核型は XXY が基本であり、66%⁵⁾、82%¹³⁾を占める。京都大学医学部附属病院泌尿器科において経験した 111 例の核型では94%となっている (Table 1)。

Klinefelter 症候群と常染色体異常を合併した二重異数性の症例も報告されている。そのなかでは、Down 症候群との合併 (48, XXY, tG)^{7,16,18,38)} がもっとも多く¹³⁾、ほかに (48, XXY, +18)³⁷⁾、三重の染色体

異常 [48, XXY, +21, t(6; 10)]¹⁾が報告されている。

D;D 転座はふつう本症例のようにD群の相同染色体の1つが他のD群のそれに転座するもので、1つの大きな metacentric chromosome が形成される。このD;D 転座は常染色体異常のなかでは2番目に多く、D;G 転座の約4倍である。このD;D 転座は従来D13, D14, D15の識別が不能でD;D translocationとして一括して取扱われてきた。近年各染色体のDNA合成の非同調性が報告され^{9,10)}、これをオートラジオグラフィ法で確認することでD群転座の染色体の判別^{3,11,43)}が可能となった。最近では染色体分染法(chromosome banding techniques)が開発され、いわゆるQバンド法やGバンド法などの染色法が普及し、これで各染色体が識別される。D群染色体が非同調染色体と転座を起こすとき、D15は転座を起こしにくく、D群間の転座でも本症例のようにD13, D14の転座が多い^{14,32)}。

現在までにわが国において報告されたKlinefelter症候群172例の集計で核型をみると、本症例のようなRobertsonian balanced 13q;14q translocationを伴うような核型は報告されていない⁴⁶⁾。ただ本泌尿器科で経験した111例のKlinefelter症候群の核型には本症例のほかに、D;D translocationを伴う二重異数性を示す1症例があるが、これも本症例と同じくD13;D14 translocationと推測される。なお、このようなD;D translocationの第1例はKlinefelter症候群に合併し、本症例と同様な核型を有する症例で発見されている⁴⁾。

D;D 相互転座を有する症例は表現型に異常を呈さないのがふつうであるが^{5,17,29,36,40,41,44)}、無脳症を含む神経系の異常を合併した家系²⁰⁾も報告されている。D;D 染色体転座保有の家系では流産や異数体の発生が多いとの報告^{6,39)}もあるが、必ずしもすべての保因者が流産するわけではない¹⁵⁾。本症例の家系でも流産が少ない、D;D balanced translocationの保因者における流産の発生率(女性保因者の流産発生率:0.16, 男性保因者の流産発生率:0.09)は一般集団におけるそれと有意差はない¹⁷⁾。正常な表現型の保因者からのbalanced translocationの分離率(segregation ratio)は0.55¹⁷⁾または0.6^{12,31)}である。

いずれにせよD;D translocationを伴うKlinefelter症候群の発生は1,000,000 live birthsに1例と推定される³⁶⁾ものでSparagona and Smith³⁶⁾によれば3例の報告しかなかったと述べている。

結 語

原発性不妊を主訴とした28歳、男子の染色体分析の結果、13q;14q Robertsonian balanced translocationを伴うKlinefelter症候群[46, XXY, t(13q, 14q)]であることが判明した。この異常染色体は母親からtransmitしたものであった。この母子においてKlinefelter症候群に特有な表現型以外の外部奇型は認められなかった。

文 献

- 1) Buchanan, P.D.: Three chromosome abnormalities (trisomy, 21, XXY and a de novo reciprocal translocation) in a child with 48, XXY, +21, t(6;10). *Humangenetik*, **28**: 313~316, 1975.
- 2) Cassiman, J.J., Fryns, J.P., de Roover, J. and Berghe, H.V.: Sex chromatin and cytogenic survey of 10417 adult males and 357 children institutionalized in Belgian Institutions for mentally retarded patients. *Humangenetik*, **28**: 43~48, 1975.
- 3) Cohen, M.M., Takagi, N. and Harrod, E.K.: Trisomy D₁ with two D/D translocation chromosomes. *Am. J. Dis. Child.*, **115**: 185~190, 1968.
- 4) Eggen, R.R.: Chromosome diagnostics in clinical medicine, pp.195~196, Charles C. Thomas, 1965.
- 5) Ferguson-Smith, M.A.: The sex chromatin. ed. Moore, K.I. pp.277~315, W.B. Saunders, 1966.
- 6) Fernhoff, P.M., Singh, D.N., Hanson, J., Trusler, S., Dumont, C.R. and Chen, A.T.C.: Association of D/D translocations with fetal wastage and aneuploidy. A report of four families. *J. Med. Genet.*, **13**: 383~393, 1976.
- 7) Ford, C.E., Jones, K.W., Miller, O.J., Mittwoch, O.J., et al.: The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **i**: 709~710, 1959.
- 8) Forssman, H. and Hambert, G.: Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patients. *Lancet*, **i**: 1327, 1963.
- 9) German, J.L.: DNA synthesis in human chromosomes. *Transact. N.Y. Acad. Sci.*, **24**: 395~407, 1962.
- 10) German, J.L.: The pattern of DNA synthesis

- in the chromosomes of human blood cells. *J. Cell Biol.*, **20**: 37~55, 1964.
- 11) Giannelli, F.: Autoradiographic identification of the D(13-15) chromosome responsible for D₁ trisomic Patau's syndrome. *Nature*, **208**: 669~672.
- 12) Hamerton, J.L.: *Human Cytogenetics*, Academic Press, vol. I, pp.232~289, 1971.
- 13) Hamerton, J.L.: *Human cytogenetics*, vol. II, pp.196~275, Acad. Press, 1971.
- 14) Hamerton, J.L., Canning, N., Ray, M. and Smith, S.: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin. Genet.*, **8**: 223~243, 1975.
- 15) Hamerton, J.L., Giannelli, F. and Carter, C.O.: A family showing transmission of a D/D reciprocal translocation and a case of regular 21-trisomic Down's syndrome. *Cytogenetics*, **2**: 194~207, 1963.
- 16) Hamerton, J.L., Giannelli, F. and Polani, P.E.: Cytogenetics of Down's syndrome. I. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis. *Cytogenetics*, **4**: 171~185, 1965.
- 17) Harris, D.J., Hankins, L. and Begleiter, M.L.: Reproductive risk of t(13q 14q) carriers: case report and review. *Am. J. Med. Genet.*, **3**: 175~181, 1979.
- 18) Hustinx, T.W.J., Erberle, P., Geerts, S.J. et al.: Mongoloid twins with 48 chromosomes (AA+A₂₁ XXY). *Ann. Hum. Genet.*, **25**: 111~115, 1961.
- 19) Jacobs, P.A. and Strong, J.A.: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*, **183**: 302~303, 1959.
- 20) Jagiello, G.M.: Familial 13-15 translocation abnormality (Denver classification) associated with one case of cerebral palsy. Preliminary report. *New Eng. J. Med.*, **269**: 66~69, 1963.
- 21) Klinefelter, H.F., Reinfenstein, E.C. and Albright, F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocr.*, **2**: 615~627, 1942.
- 22) Komatz, Y., Kiriya, T. and Yoshida, O.: Sole dermatoglyphics of patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY). *J. Ment. Defic. Res.*, **23**: 85~90, 1979.
- 23) Komatz, Y. and Tomoyoshi, T., Yoshida, O., Fujimoto, A. and Yoshitake, K.: Taurodontism and Klinefelter's syndrome. *J. Med. Genet.*, **15**: 452~454, 1978.
- 24) Komatz, Y. and Yoshida, O.: Position of axial triradius in 51 cases of 47, XXY Klinefelter's syndrome. *Jap. J. Human Genet.*, **21**: 123~128, 1976.
- 25) Komatz, Y. and Yoshida, O.: Finger Patterns and ridge counts of patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY) among the Japanese. *Human Heredity*, **26**: 290~297, 1976.
- 26) Komatz, Y. and Yoshida, O.: The palmar a-b ridge counts in patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY) among Japanese. *Human Biol.*, **48**: 581~584, 1976.
- 27) Komatz, Y. and Yoshida, O.: Terminations of palmar main lines and mainline indices in 47, XXY Klinefelter's syndrome. *Jap. J. Human Genet.*, **22**: 281~286, 1977.
- 28) Komatz, Y. and Yoshida, O.: Palmar dermatoglyphics of the patients with Klinefelter's syndrome (47, XXY). *Jap. J. Human Genet.*, **23**: 245~248, 1978.
- 29) Mercer, R.D. and Darakjian, G.: Apparent translocation between chromosome 2 and an acrocentric in group 13-15. *Lancet*, **ii**: 784, 1962.
- 30) Miller, O.J.: The sex chromosome anomalies. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **90**: 1078~1139, 1964.
- 31) Nielsen, J. and Rasmussen, K.: Autosomal reciprocal translocations and 13/14 translocations: a population study. *Clin. Genet.*, **10**: 161~177, 1976.
- 32) Nielsen, J. and Sillesen, I.: Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children. *Humangenetik*, **30**: 1~12, 1975.
- 33) Overzier, C.: The so-called true Klinefelter's syndrome. Overzier ed. *Intersexuality*, pp.277~297, Acad. Press. 1963.
- 34) Plunkett, E.R. and Barr, M.L.: Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin positive nuclei.

- Lancet, 2: 853~857, 1956.
- 35) Race, R.R. and Sanger, R.: Xg and sex-chromosome abnormalities. Brit. Med. Bull., 25: 99~103, 1969.
- 36) Sparagana, M. and Smith, G.F.: Klinefelter's syndrome associated with a D/D translocation. J. Med. Genetics, 12: 299~314, 1975.
- 37) Taylor, A.I.: Autosomal trisomy syndrome. A detailed study of 27 cases of Edward's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. J. Med. Genet., 5: 227~252, 1968.
- 38) Taylor, A.I. and Moore, E.C.: A sex chromatin survey of newborn children in two London hospitals. J. Med. Genet., 4: 258~259, 1967.
- 39) von Kossull, H. and Aula, P.: Inherited (13;14) translocation and reproduction. Report on 3 families. Humangenetik, 24: 85~91, 1974.
- 40) Walker, S. and Harris, R.: Investigation of family showing transmission of a 13-15 chromosomal translocation (Denver classification). Brit. Med. J. 26: 25~26, 1962.
- 41) Walker, S. and Harris, R.: Familiar transmission of a translocation between two chromosomes of the 13-15 group (Denver classification). Ann. Hum. Genet., 26: 151~162, 1962.
- 42) Yanagisawa, S. and Shuto, T.: Sex-chromatin survey among mentally retarded children in Japan. J. Ment. Def. Res., 14: 254~262, 1970.
- 43) Yunis, J.J. and Hook, E.B.: Deoxyribonucleic acid replication and mapping of the D₁ chromosome. Am. J. Dis. Child., 111: 83~89, 1966.
- 44) 河野晴一・丸山 修: 2家系における染色体転座の研究. Jap. J. Human Genet., 13: 285~292, 1969.
- 45) 小松洋輔: Klinefelter 症候群における人類遺伝学的側面. 泌尿紀要, 25: 417~422, 1979.
- 46) 牧野佐二郎: 染色体—人類の細胞遺伝—, 第2章 性染色体異常と疾患, I. 男性表現型. pp. 361~398. 医学書院, 1979.
- 47) 中込弥男・ほか: 染色体異常による疾患, 馬場・鈴木編: 出生前の医学, 4章, 発生のひずみ. pp. 232~266, 医学書院, 1976.

(1980年12月8日受付)