Sex Chromatin の研究

札幌医科大学泌尿器科教室 疋 田 政 博*
(主任: 高井修道教授)

STUDIES ON SEX CHROMATIN

Masahiro Hikita

Department of Urology, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. S. Takai)

1. The staining method of sex chromatin must be simplified and at the same time the picture must be clear and readily observable in order to be accepted as a routine clinical examination, and further it becomes necessary to set a standard or criterion.

i) In the present work a comparative study was made on cases with normal and abnormal sex chromosome constitution using the following methods: Guard's staining method, Feulgen staining method, aceto-orcein staining method, Giemsa staining method and hematoxylin and eosin staining method. As a result it was shown that the aceto-orcein staining method satisfied the above described conditions.

ii) Studies were made on 100 cases, each of normal male and female subjects, and on 18 cases of abnormalities of the sex chromosome constitution, with respect to the frequency of appearance of different heterochromatic bodies in the nucleus. As a result the author is now of the opinion that sex chromatin should be limited to heterochromatic bodies of 1μ or thereabouts adjacent to nuclear membrane.

2. In regard to the frequency of sex chromatin abnormalities in mentally defective children and the correlation between sex chromatin and sex chromosome constitution, no detailed reports have been published in Japan.

i) A study was made on 1,198 cases (male 683, female 515) of mentally defective children in Hokkaido. As a result of the sex chromatin test, 13 male and 2 female cases with sex chromatin abnormalities were found. The percentage of sex chromatin abnormalities in male cases was 1.90% which is twice as high as that in Europe and America.

ii) Studies were also made on the correlation between the sex chromatin and sex chromosome constitution of the screened cases. From the finding in sex chromatin it was shown that it was possible to surmise the sex chromosome constitution. This substantiates the significance of the sex chromatin test as a screening method. In recent years the hypothesis that the maximal number of sex chromatin is equal to the number of X chromosomes subtracted by 1 has been set forth by some workers such as Ohno and Lyon. In regard to this the sex chromatin findings in the present work on abnormalities of the sex chromosome constitution substantiates the above theory.

緒 言

Murray L. Barr らの一連の研究により人の性の決定が sex chromatin を検査することにより可能となり、近年広く臨床面に応用される所となった。しかしながら本検査法を一般臨床検査法として取りいれている医療機関は決して多いとは云えない。その原因は染色方法が簡易ではなく、又標本の鏡検に際して sex chromatin の

判定基準がいまだ判然とされていない所にあると思われる。又 sex chromatin の本態についても種々と議論されて現在に至っている。

一方 sex chromatin 異常者の頻度は精薄児群で高いことは知られており、新生児群における頻度も欧米においては報告されているが、本邦におけるこの種の詳細な報告をいまだ見ない。

更に sex chromatin 異常者の臨床像については数多くの報告を見るが、殆んどが思春期後の症例についてで

* 大学院学生

ある。近年精薄児童を対象とした sex chromatin 検査法の施行により思春期前の症例を得ることが可能となり、欧米の文獻に数編の報告を見るに至った。sex chromatin 異常の種々の型、及び各年令の症例についての臨床像の検討は性染色体構成異常と奇形との問題において興味ある点である。

ここにおいて私はまず sex chromatin の本態に関する文獻的考察（第1編）を行い、sex chromatin 染色法の検討（第2編）をなすとともに、sex chromatin の判定基準（第3編）を定めんとした。次いで精薄児群を対象として本検査法を施行し sex chromatin 異常者の頻度を知るとともに screening method としての本検査法の意義についての検討（第4編）を加えた。更に性染色体構成異常症例の臨床像についての検討（第5編）を行い、sex chromatin と性染色体との関係及び性染色体構成異常と奇形との関係について研究した。

第1編 Sex Chromatin の本態に関する文献的考察

sex chromatin の基礎的研究は Barr 一派により進められた。まず1949年¹⁾に成熟した雌猫の休止期の神経細胞核に仁と密に接して存在し、仁と同様に塩基性色素に染色される小体を発見し、nucleolar satellite と名づけた事に始まる。そして本小体はX染色体の異質染色質に由来するものであらうと示唆した。1950年²⁾には、猫の種々の部位の神経細胞において nucleolar satellite を仁に接するもの、核質中にあるもの及び核膜に接するものの3型に分類し詳細な観察を行つている。即ち雌猫では本小体は56~87%に見られ、その殆んどが仁に接して存在し、その大きさは細胞の大きさにより左右されずほぼ1 μ を有したが、雄猫では2.1~6.3%にしか見られず、多くの細胞では他の染色質と區別し難かつたと述べ、更に本小体は Feulgen 染色にて陽性であり、methyl-green-pyronine 染色にて緑色に染色される事より本小体は desoxyribonucleic acid を含むものであらうと発表した。1951年³⁾には猫の神経膠細胞について、又1952年⁴⁾には猫の19の各組織について検索を行い、肝細胞及び脾の腺細胞を除く全組織において、雌では核膜に接して50~67%に、雄では10%以下に本小体が存在したと述べ、本小体は仁とは直接関係のないものであり性と関係があるとして sex-influenced chromatin 又は単に sex chromatin の名をつけた。sex chromatin は核膜に接し、形は一般に planoconvex をなし、良い標本では sex chromatin の中央に明るい部分があり丁度 sex ch-

romatin が二分化された如く見られると述べ、これは sex chromatin が2個のX染色体に由来することによるとした。1953年⁵⁾には数種の哺乳動物の神経細胞核について検索して、その大多数に猫におけると同様の所見を得ている。又同年⁶⁾、彼らは人の男女各50名の皮膚組織（男女各10名の皮膚生検が含まれる）について検索を行つて、女では sex chromatin が平均69%（52~85%）に見られたが、男では平均5%（1~14%）しか見られず、しかも男で見られるのは核膜に接する小さい染色質であつたと述べている。加えるに副腎性器症候群の女性仮性半陰陽並びに男性仮性半陰陽の患者2例に皮膚生検を行い、前者では sex chromatin が75%に、後者では4%にしか見られず、夫々その性腺の所見と一致した事を報告している。このことは生きている人の皮膚組織で性の判別が可能であることを示し、sex chromatin 検査法が臨床的に応用される基礎を作つたこととなる。1954年⁷⁾には人の各種の器官及び組織について検索し性別の判定がいずれも可能であつたと報告し、1955年⁸⁾には人の頬粘膜を木製の舌圧子で擦過して得られた材料についても、sex chromatin が女で40~60%に見られたと報告し、皮膚生検をしなくとも buccal smear にて十分に性の判定が可能であつたと述べている。

上述の如く sex chromatin についての研究は Barr 一派によりその基礎がなされたが、その本態に関しては女性では2個のX染色体の異質染色質部分が融合して sex chromatin を作り出すのであらうが、男性では性染色体構成が XY の故に他の染色質と鑑別できる程十分な大きさを有した染色質を形成しえないために男性では sex chromatin を見ることが出来ないであらうとした。

Klinger (1957, 1958)⁹⁾¹⁰⁾は人の embryonic membrane について検査し、sex chromatin を有した細胞の13.5%に bipartite form のものを認めたと報告し、その1個の染色質の大きさは0.3~0.7 μ （平均0.5 μ ）で2個合わせると0.8~1.4（平均1.1 μ ）となり、この大きさは bipartite form を呈さない sex chromatin の大きさに等しかつたと述べて、彼は Barr らの sex chromatin は2個のX染色体に由来するとの説を支持した。金井(1958)^{6a)}も人胎児の皮膚について検索しているが、かかる bipartite form のものを確実に認めなかつたと述べている。

しかしながら1959年より、種々の型の性染色体構成異常症例が数多く報告され、sex chromatin と性染色体の

比較研究が可能となり、又一方 Ohno らによる分裂各期の染色体の態度に関する研究が進められた結果、Barr らの説は不都合を生じ、sex chromatin は1個のX染色体に由来するものであると考えられる様になった。

性染色体構成異常に関しては、Grumbach ら(1960, 1962)¹¹⁾¹²⁾は性腺發育不全の女性で皮膚及び骨髓の培養にて XO 性染色体構成をなし、buccal smear で sex chromatin が60%に認められた症例を報告し、sex chromatin は1個のX染色体よりなるものであろうと発表した。なおこの症例において sex chromatin が bipartite form を呈したものが見られたことより、Barr ら及び Klinger の bipartite form は2個のX染色体の融合したものであるとの説は不適當であり、bipartite form は1個のX染色体が屈曲したものであろうと説明した。De la Chapelle (1962)¹³⁾も同様の症例を報告している。Jacobs ら(1959)¹⁴⁾が XXX 性染色体構成の症例で sex chromatin を2個有する細胞が14%に見られたと報告してより現在まで少くも46例の XXX 症例を見るが記載ある全例に2個の Sex chromatin を有する細胞が見られている(高井ら, 1964)¹⁵⁾。又 Ferguson-Smith ら(1960)¹⁶⁾が XXXY 型の2症例に2個の sex chromatin が夫々42%及び36%に認められたと報告してより現在まで少くも同型の11症例の報告を見るが、全例に2個の sex chromatin を有する細胞が見られている(高井ら, 1964)¹⁵⁾。更に Carr ら(1961)¹⁷⁾は3個の sex chromatin を有する細胞をもつた XXXX 型の女性を報告している。又 Fraccaro ら(1960)¹⁸⁾¹⁹⁾は同様に sex chromatin を3個有した XXXXY 型の男性を報告しているが、現在まで同型の症例は21例を見るが記載のある全例に3個の sex chromatin が観察されている(高井ら, 1964)¹⁵⁾。更に Kesaree ら(1963)²⁰⁾は XXXXX 型の症例を報告し、sex chromatin を4個有する細胞が8%に見られたと述べている。

上述の性染色体構成異常症例に於ける sex chromatin の所見を観察すると、sex chromatin は2個のX染色体に由来するとの説は不都合であり、1細胞核に存在する sex chromatin の最高数は常にX染色体の数より1を減じた数に相当するとの法則が見い出される。しかしながら例外もあり、XO 性染色体構成の個体で sex chromatin の見られる症例¹¹⁻¹³⁾、及び3倍体の個体で XXY 性染色体構成を有し sex chromatin の見られない症例²¹⁾²²⁾等はこの法則にあてはまらない。

一方、有絲核分裂過程における染色体の態度に関する

研究が進められた。Ohno ら(1959)²³⁾は Wistar-rat の肝細胞について研究し、sex chromatin は1個のX染色体に由来するものであろうと報告した。即ち休止期の細胞核を観察すると、雌では2倍体の細胞核には常に1個の異常凝縮体があり、又4倍体の核では2個のそれが見られるが、雄では2倍体及び4倍体の核に於いても判然とした異常凝縮体は見られなかった。分裂前期の細胞核を観察すると雌の2倍体核では1個の染色体が異常凝縮するし、又4倍体核では2個の染色体が異常凝縮するが、雄では異常凝縮を呈するものが見られない。雌では1個のX染色体はその全体が異質染色質よりなることより、全体の長さにわたって異常凝縮する染色体はX染色体と考えられる。以上の所見より彼らは Wistar-rat の肝細胞に於いては、雄のX及びY染色体は異常凝縮を呈さず雌では2個のX染色体のうち1個のX染色体のみが異常凝縮を示し、これが休止期の細胞核で sex chromatin として見られるのであろうと結論した。更に彼らは1961年²⁴⁾人胎児の肝細胞及び精細胞について研究した。即ち雄の細胞核では1個の非常に小さい染色体が凝縮するが雌ではその大きさよりC群に属すると思われる1個の染色体のみが強く異常凝縮する。雄のそれは形態よりG群の染色体に似ているし、又雌のそれは休止期核の sex chromatin の大きさにほぼ一致する。以上より Ohno ら(1961)²⁴⁾は Wistar-rat の肝細胞における所見と同様に人においても、sex chromatin は1個のX染色体に由来するものであろうとの説、所謂 sex chromatin の単一X染色体起源説を発表した。

一方 Kosin ら(1959)²⁵⁾は heterogametic sex である家鶏(雄 ZZ, 雌 ZO)の体細胞について観察したところ雌で sex chromatin が陽性であつたと報告している。このことは sex chromatin が1個のX染色体に由来するとの Ohno ら(1961)²⁴⁾の説を強くした。

次いで異常凝縮するX染色体は他の全ての染色体に比して核酸合成の時期が少く遅れていることを知る thymidine-H³ を用いた autoradiography 方法の一連の研究により Ohno ら(1961)²⁴⁾の説は強く支持される所となつた。即ち最初 Lima-De-Faria (1959)²⁶⁾は melanoplus and scale, 及び Taylor (1960)²⁷⁾は chinese hamster について研究し、次いで Morishima ら(1962)²⁸⁾は人の末梢白血球について研究した。Morishima ら(1962)²⁸⁾によると正常女性では核酸合成が少し遅く起る染色体が1個あり、この染色体は大きさ及び形態上よりX染色体と考えられたが、正常男性及び sex chromatin 陰

性のXO型女性ではこの様な染色体は見られなかつたと述べている。彼らは、又、核酸合成が少し遅れて起るX染色体は他の染色体に比して有意義の頻度で核の周辺部に存在した事を指摘している。一方 German (1962)²⁸⁾も Morishima ら (1962)²⁸⁾と同様の報告をしている。同様の方法が性染色体構成異常症例についてもなされ、核酸合成が遅く起るX染色体の数と sex chromatin の数は一致する事が確認された。即ちXXX型では2個のX染色体の核酸合成の時期が遅れており³⁰⁾、又XXXXY型では3個のX染色体のそれが遅れていた³¹⁾³²⁾。これら autoradiography 方法による結果は Ohno ら (1961)²⁴⁾の sex chromatin の単一X染色体起源説に確認を与えたこととなる。以上より休止期核においては1個の代謝的に活性で異常凝縮を起さないX染色体を除いた他のX染色体は代謝的不活性の状態にあり、sex chromatin を形成するものと考えられる様になった。

一方、細胞遺伝学者の間では以前より次の事が問題となっていた。即ち人を含めた哺乳動物においてはXX型の雌はXY型の雄に比してX染色体上の全ての遺伝子に関すれば2倍の質量を有することとなり、雌雄の間に遺伝的に不均等が存在する様に思われた。このことより伴性遺伝子については雌では雄の2倍見られることを期待したわけであるが、一般には人においても又は哺乳動物においても伴性遺伝子の形質発現に著明な質的差を認めないことより、雌雄間の伴性遺伝子の形質発現の均等であることに関してはある種の機構が介在することが考えられた^{33,34)}。この機構に関しては種々と論議されて来たが、Lyon (1961)³⁵⁾は Ohno ら (1960)³⁶⁾の説を引用し、又彼女の mouse における遺伝学的な研究より次の仮説を提唱した。即ち女性の各体細胞核においては2個のX染色体の1個は機能的に不活性であり、この不活性化は発育の早期に起る。母親由来のX染色体又は父親由来のX染色体のどちらが不活性化されるかは at random に決定される、一度決定されるとその細胞の全ての progeny は同じ不活性化X染色体を保持し続けるとの説で一般に lyonisation と呼ばれている。この説が正しければ、1個のX染色体が完全に異常凝縮し遺伝的に不活性化されることにより雌雄間の伴性遺伝子の形質出現の均等さを保っていることとなる。又哺乳類の雌ではX染色体上の遺伝因子に関する現象型に限り、自然的なmosaicを示すこととなる。人の伴性遺伝子についての報告は McKusick (1962)³⁷⁾及び Lyon (1962)³⁸⁾がしている。

この lyonisation を裏付ける事実は正常野生色因子を

有するX染色体と mutant 毛色因子を有するX染色体よりなる mouse の毛色は野生色と mutant 毛色を呈すること³⁵⁾、又野生黒色因子をもつX染色体と黄色毛色因子をもつX染色体を有する雌猫は三毛猫であること³⁵⁾、更に人においてはグルコース-6-リン酸脱水素酵素不全症^{39)~41)}、Duchenne 型筋萎縮症⁴²⁾⁴³⁾等の女性で認められている。しかしながら lyonisation を満足しないものに Xg^a と呼ばれる blood-group antigen の伴性遺伝子があり^{44~46)}、又2個のX染色体の短腕が切断欠損し、それぞれの長腕がその着絲点で接合して出来たと考えられる iso-X 染色体と正常のX染色体よりなる個体^{47~51)}ではその sex chromatin を形成するのは全て iso-X 染色体であることである⁵²⁾⁵³⁾。後者に関しては Gartler ら (1963)⁵⁴⁾は iso-X, X 型及び XO 型の個体においても lyonisation は起るのだが、それぞれX染色体の不活性化した細胞は生存不能と考えられる故、これら個体は lyonisation には反しないと述べている。又 Stewart^{55~57)}は伴性遺伝子の座位は iso-X, X 症例などの観察より短腕に含まれるものでありX染色体の長腕は sex chromatin 形成にあたるものであろうと述べている。更に色盲及び Xg^a などによつてX染色体が母親由来のものか、又は父親由来のものかを判明しようとする報告がなされている。以上の如く近年 Lyon の仮説と相まって、sex chromatin がX染色体の全体より形成されるものか又はその一部より形成されるものかの問題、過剰のX染色体は母親由来のものか或いは父親由来のものかの問題、更には性染色体構成異常者の臨床についての遺伝的機構などの点に関して、X染色体上の遺伝子学的研究より究明しようとする努力がなされている。

第2編 Sex Chromatin 染色法の検討

sex chromatin 染色法は現在まで種々と報告されているが、一般臨床検査法として用いるに理想的な条件は染色操作の簡単なこと、及び検鏡に際して sex chromatin が判然と観察し得る標本が得られることである。

私は sex chromatin について研究を進めるにあたり、まずこの点を究明すべく、従来より広く用いられている Feulgen 法、sex chromatin の鑑別染色法と云われる Guard 法、迅速簡易染色法として報告されている aceto-orcein 法、更にどこかの検査室に於いても行われている hematoxylin and eosin 法及び Giemsa 法の5法を正常者及び性染色体構成異常者に施行して比較検討を試みた。

1. 研究材料及び方法

検査材料を採取する際には被検者の苦痛を可及的最小限にし、しかも検査するに十分な材料が得られれば良い。口腔粘膜細胞はこの点で最も適したものであり、私は本研究において、もつばら buccal smear を検査材料とした。まず金属性舌圧子で被検者の頬粘膜を少しく強く擦過し得られた smear を slide glass 上に塗抹し、他の slide glass をこれに合し手圧を加えることにより同時に2枚の標本を得た。この操作により可及的一様に剝離細胞を slide 面に塗抹することが出来、加えるに染色操作過程における細胞の slide 面よりの離脱を少なからしめることが出来た。固定は95%エチルアルコールを用いた。たゞし Feulgen 法にては卵白グリセリンを用いて smear を塗抹した。又 aceto-orcein 法にては他の4法とは全く異なり上記の塗抹固定の操作を必要としない。染色法は下記の5方法を用いた。

i Guard 法 (Guard, 1959 : 中川, 1961⁵⁸⁾⁵⁹⁾ : 私は Biebrich scarlet は和光純薬工業会社製, fast green FCF は東京化成工業会社製, phosphotungstic acid 及び phosphomolybdic acid はキシダ化学会社製のものをそれぞれ使い、Guard 法の変法 (中川, 1961)⁵⁹⁾を用いた。

ii. Feulgen 法 (金井, 1958)⁶⁰⁾

iii. aceto-orcein 法 (Sanderson & Stewart 1961)⁶¹⁾ : orcein は Merk 社製のものをを用いた。本法を sex chromatin 染色法として用いた文献を本邦に見ないのでここに紹介しよう。orcein 1 g に氷酢酸 45cc 加え煮沸・冷却次いで濾過したものを stock solution とし、この stock solution 45%, 蒸留水55%の混合液を濾過して得られたものが simple aceto-orcein 染色液であり、又 stock solution及び70%乳酸を等量に混じ濾過したものが lacto-aceto-orcein 染色液である。被検者の頬粘膜より得られた smear の1滴を slide glass の中央にのせ、その上に上記染色液の1滴を加えて cover glass で覆い、この slide glass を濾紙の間にはさんで手圧する。この操作により細胞は一層に拡がり、又余剰の染色液を除くこと

が出来る。すぐ鏡検可能であるが本法は永久標本にあらずして lacto-aceto-orcein 法では室温にて6週間、simple aceto-orcein 法では冷蔵庫保存にて数週間の保存にたえる。

iv. Giemsa 法 : 15~30分間 Giemsa 液に作用させた。

v. hematoxylin and eosin 法 : hematoxylin 液に3~5分間、及び eosin 液に1分間夫々作用させた。

鏡検に際しては弱拡大にて比較的染色良好の部位を撰択し、200~500個の細胞核を算定した。核濃縮等退行変性を認めた細胞は算定外とした。又 sex chromatin は核膜に接して大きさ1μ内外の塩基性色素に濃染する小体のみとした。

2. 研究結果

i. 正常者

Guard 法は男女各100名について、他の4法は男女各10名について検索した。各染色法による sex chromatin の出現頻度は第1表に示される。

鏡検に際し最も sex chromatin が判然とするものは Guard 法であつた。これは sex chromatin が赤色に、細胞質及び他の核内要素が緑色に対比染色されるからである。次いで Feulgen 法及び aceto-orcein 法が比較的良く sex chromatin を観察出来たが、aceto-orcein 法では細胞が一層になつているため算定容易であり、この点で Feulgen 法より優れていた。Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法は良好に染色された部位では sex chromatin を比較的良く観察し得るが、多くの場合色素顆粒のため判定困難となり、又他の異常凝縮体との鑑別が困難の事が多く、上記3法に比して著しく劣っていた。sex chromatin の判定の難易はその出現頻度に関係し、第1表に示される如く女性について見ると Guard 法が25.5~80.5% (平均 46.88%) と最も高い出現頻度を示し、次いで Feulgen 法, aceto-orcein 法, Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法の順であつた。

染色操作の難易の点に関しては、smear 1滴に染色液

第1表 正常男女の染色法別による Sex Chromatin の出現頻度 (%)

染色法	例数	男 (平均)	例数	女 (平均)
Guard 法	100	0~2.0 (0.365)	100	25.5~80.5 (46.88)
Feulgen 法	10	0~1.0 (0.35)	10	23.5~41.0 (31.4)
Aceto-orcein 法	10	0~2.0 (0.5)	10	12.5~35.0 (22.75)
Giemsa 法	10	0~2.0 (0.8)	10	7.0~32.5 (13.0)
H-E 法	10	0~1.5 (0.7)	10	4.0~15.0 (9.15)

第2表 性染色体構成異常者の染色法別による Sex Chromatin の出現頻度 (%)

性染色体構成	Sex Chromatin の数	Guard 法	Feulgen 法	Aceto-orcein 法	Giemsa 法	H-E 法
XXY	1	67.0	14.0	25.0	12.0	4.5
XXXXY	2	42.6	12.8	14.5	2.0	10.0
XXX	2	20.8	11.0	11.5	2.5	6.0
XXXXXY	3	37.6	15.4	11.5	2.4	12.4

1滴を加えるだけですむ aceto-orcein 法が最も簡易で、次いで Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法であった。Guard 法は fast green FCF 液に作用させる時間が一定しておらず各標本につき時々その染色過程を鏡検しなければならぬ点等である程度の経験が要求される。最も染色操作の煩雑なものは Feulgen 法であった。

ii. 性染色体構成異常者

第4編の研究より発見した XXX, XXXY 及び XXXXY 型の各1例並びに XXY 型の1例について比較染色した(第2表)。

sex chromatin を2個又は3個有する症例では、Guard 法による標本が最も判然と観察可能であった。Feulgen 法及び aceto-orcein 法にては2個又は3個の sex chromatin を明瞭に観察出来る核は Guard 法による標本に比較して非常に少なかった。Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法では非常に判然としなかった。

3. 考 按

sex chromatin の染色法は種々と報告されて来たが、いずれも sex chromatin が desoxyribonucleic acid に富み、塩基性色素に濃染される性質を有することに基づいている。

Barr ら (1950, 1952)^{21,4)} は cresyl echt violet 法, hematoxylin and eosin 法, Feulgen 法, methyl green pyronine 法及び thionine 法を用い, Lennox (1956)⁶²⁾ は gallocyanine 法, Eskelund (1956)⁶³⁾ は fuchsin 法, Greenblatt ら (1957)⁶⁴⁾ は pinacyanol 法を用い, Klinger ら (1957)⁶⁵⁾ は弱酸加水分解後に thionine を作用させる方法を報告している。本邦においても cresyl echt violet 法⁶⁶⁻⁶⁸⁾, Feulgen 法^{60) 69) 70)} 及び hematoxylin and eosin 法^{71) 72)} が賞用されて来たが、他に Giemsa 法, Papanicolaou 法, Unna-Pappenheim 法等^{66-68) 73)} も試みられた。これら染色方法はいずれも sex chromatin が他の核内体より濃染されることにより判定される

わけであり、鏡検に際してある程度の経験を必要とした。

Guard (1959)⁵⁸⁾ は Biebrich scarlet 及び fast green FCF を核染色剤として用い sex chromatin のみを赤色に他の核内体を緑色に対比染色する所謂 sex chromatin 鑑別染色法を発表した。即ち彼は vaginal smear を材料として hematoxylin and eosin 法, cresyl echt violet 法, Klinger's thionine 法及び BS-FG 法を比較検討して、BS-FG 法が最も sex chromatin を判然と観察出来、かつその出現頻度が最も高いと報告し buccal smear では女で41~69% (平均55%) に見られたと報告している。中川 (1961)⁵⁹⁾ は本法の追試を行い女の buccal smear で sex chromatin が29.0~36.7% (平均32%) に、又松永 (1961)⁷⁴⁾ は42~81% (平均71.3%) に見られたと述べ、本法は sex chromatin を核内の他の疑しい染色質塊より鑑別することが容易である点で優れていたと報告している。自験にても Guard 法は他の4法に比して sex chromatin の検索が最も容易で、その出現頻度も女で25.5~80.5% (平均46.88%) と最も高かった。第2表の性染色体構成異常症例についての結果を見ても同様のことが強調される。中川 (1961)⁵⁹⁾ は Guard 原法の主染色剤の濃度を半量にした改良法を用いることにより、染色時間を短縮させ、同時に4枚の標本を染色し45分、60分、75分及び90分と fast green FCF に作用させる事により必ず1枚は至適な染色標本が得られる故、その染色過程を知るために鏡検する必要がないと述べている。自験にては最適の染色標本を得るための fast green FCF 作用時間は30分乃至180分の幅が見られ、種々の条件即ち室温・固定時間、染色液の新鮮度等が染色時間に関係すると考えられ、私は染色過程を見るため時々鏡検することにした。この操作が比較的難で、ある程度の経験が必要であると思われた。

sex chromatin の迅速簡便な染色法としては、Thiriez (1956)⁷⁵⁾ が染色体研究で広く使用されている orcein

法をを応用し, Sanderson & Stewart (1961)⁶¹⁾も本染色剤を推奨している. 本邦に於いても鈴木ら (1956)⁷⁶⁾が cresylecht violet, gentiana violet 及び fuchsin の氷酢酸溶液を, 又松永ら (1965)⁷⁷⁾は cresyl echt violet, Hoffmann's violet 及び Biebrich scarlet の氷酢酸溶液を用い, 染色手技が簡単で, 判定に十分の標本が得られると報告している. 私は Sanderson & Stewart (1961)⁶¹⁾の報告による aceto-orcein 法を試みたが, 女で sex chromatin の出現頻度が12.5~35.0% (平均 22.75%) と Guard 法に比して明瞭な sex chromatin を観察し得る細胞核は少なかつたが, 男で 0~2.0% (平均 0.5%) であるので, 判定上の困難を感じなかつた, 本法の染色操作は全く簡単で経験は殆んど必要とせず, 染色操作上の拙劣に基づく判定上の過誤の心配は皆無と考えられ, 更に染色試薬も安価で染色液調整も簡単である点で一般臨床検査としては最適の染色方法と思われた.

4. 結 語

1) 正常者及び性染色体構成異常者について buccal smear を材料として Guard 法, Feulgen 法, aceto-orcein法, Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法を施して, 染色操作及び sex chromatin の検索上の難易に関して比較検討した.

2) Guard 法が最も sex chromatin を判然と観察することが可能であり, 最も高い出現頻度を示したが, その染色操作にある程度の経験の必要性を認めた.

3) aceto-orcein 法はその染色操作は迅速かつ簡易であり, sex chromatin を判定するに十分の標本が得られる点で一般臨床検査法としては最適と思われた.

第3編 Sex Chromatin の判定基準に関する検討

染色標本を鏡検し sex chromatin の所見を判定する際に最も問題となるのはその出現頻度である. sex chromatin の出現頻度は検査材料として用いる組織の種類及

び標本が組織標本であるか剥離細胞塗抹標本であるかで異なることが容易に考えられ, 又第2編で既述の如く標本の固定, 染色方法の相違及びその技術的な良否により左右され得るが, その他に検者が核内のどの位置に存在するものを sex chromatin とするか即ち sex chromatin の判定基準の相違が関係する. 核膜に接する異質染色質のみを sex chromatin とするもの, 又核膜より遊離して存在するものをも含めて算定するもの等, 報告者により異なり, sex chromatin の判定基準に関して詳細な検討を加えている文献が見あたらない.

そこで私は核内の異質染色質も容易に観察可能な Guard 法を用いて, 正常例及び性染色体構成異常例について核内の異質染色質を算定して sex chromatin の判定基準を求めんとした.

1. 研究材料及び方法

正常男女各 100名及び性染色体構成異常18例 (第4編の研究で得られた11例を含む) の buccal smear を材料とした. 染色法は前編の結果より Guard 法が最も適しているのをこれを用いた. 正常例では各標本につき 200個の細胞核を算定し, 又異常例では 200~500個の細胞核を算定した. なお殆んどの場合1枚の標本において500個以上の細胞を算定し得たが, 稀に採取剥離細胞が少いため, 又は染色過程における離脱細胞が多いために算定するに十分な細胞が観察されない事があつたが, この場合は再採取を行い検査した.

算定に際しては Biebrich scarlet の赤色を有し大きさ 1μ 内外の異質染色質を核内のどの位置に存在するかで次の如く分類した (第1図).

- i. 核膜に接するもの (marginal).
- ii. 核膜に接するものと核膜の近くに存在するもの (marginal+submarginal).
- iii. 核膜に接するものと核の中心部に存在するもの (marginal+center).

第1図 異質染色質の分類 (Guard 氏染色法, $\times 1,000$)

分類記号	i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	ix
顕微鏡写真
Schema

第3表 正常男女の異質染色質の出現頻度 (%)

	男 (平均)	女 (平均)
i. Marginal	0 ~ 2.0 (0.3)	15.0~70.0 (35.1)
ii. Marginal+Submarginal		0 ~ 4.0 (0.9)
iii. Marginal+Center	0 ~ 1.0 (0.0)	3.0~30 (10.2)
iv. 2 marginal		0 ~ 3.0 (0.6)
i ~ iv.	0 ~ 2.0 (0.4)	25.5~80.5 (46.9)
v. Submarginal	0 ~ 7.5 (1.0)	0 ~ 7.5 (2.2)
vi. Center	2.5~26.5 (10.9)	4.0~21.5 (10.3)
vii 2 center	0.5~20.0 (4.0)	0.5~26.5 (5.3)
v ~ vii.	3.0~45.5 (15.9)	6.0~38.5 (17.7)
viii. Small marginal	0 ~ 5.0 (0.8)	0 ~ 4.0 (1.0)
ix 2 small marginal	0 ~ 1.0 (0.0)	0 ~ 3.5 (0.9)
i ~ ix.	3.0~51 (17.1)	43.0~95.5 (65.5)

第2図 正常男女の異質染色質の出現頻度

- iv 核膜に接して2個見られるもの (2 marginal).
- v. 核膜の近くに存在するもの (submarginal).
- vi. 核の中心部にあるもの (center).
- vii. 核の中心部に2個あるもの (2 center).
- viii. 核膜に接して大きさ $\frac{1}{2}$ のもの (small marginal).
- ix. 核膜に接して大きさ $\frac{1}{2}$ のものが2個あるもの (2 small marginal).

なお核膜の近くに存在するものとは核の $\frac{1}{2}$ 半径の同心圓の外側にあるものを対象とした。又 ix. については大

きさ $\frac{1}{2}$ のものが2個非常に近接してみられるものを対象とした。異常例においては上記分類の他に、異質染色質が3個及び4個見られる場合があり、これらも分類算定した。

2. 研究結果

正常例については第3表及び第2図に示す如くである。i. ~iv. の核膜に接する群では女は25.5~80.5% (平均46.9%) の出現頻度であるが、男は 0~ 2.0% (平均0.4%) と男女間で著明な差を認めた。v. ~vii. の核膜に

第4表 性染色体構成異常症例に於ける異質染色質（核膜に接するもののみ）の出現頻度（％）

症 例	性 体 染 色 構 成	核膜に接する異質染色質の数			
		1	2	3	4
K A	XXY	65.0	2.5		
M Y	"	62.0	0		
M M	"	66.0	1.5		
T N	"	57.5	4.5		
G T	"	44.0	1.0		
M U	"	61.0	1.0		
N K	"	55.0	0		
T Y	"	72.5	2.0		
Y A	"	45.0	0		
Z S	"	67.0	0.5		
M N	"	64.5	0		
K T	"	47.5	0		
N N	"	52.5	0		
N S	"	58.0	0.5		
O T	XXYY	65.0	0.5		
K T	XXXXY	34.6	42.6	1.6	
S T	XXX	30.2	20.8	0.6	
Y K	XXXXY	20.0	33.6	37.4	1.0

接しない群では女で 6.0～38.5％（平均17.7％），男で 3.0～45.5％（平均 15.91％）と男女間の差は殆んどなかった．viii. 及び xi. の大きさ $\frac{1}{2}$ の群では女で1.9％，0.8％の平均値を示した．又異質染色質を2個有するもの，即ち ii. ～iv. 及び vii. の群は女で 5.5～60.5％（平均 16.0％），男で 0.5～20.5％（平均 4.1％）であつた．

異常例について核膜に接するもののみを算定した結果は第4表に示す如くであり，又核内の全ての位置に存在する異質染色質で大きさ 1μ 内外のものを算定した結果は第5表に示される．XXY 14例及び XXYY 1例について核膜に接するもののみを算定すると1個のものが44.0～72.5％であり，又2個見られるものが0～4.5％であつた．XXXXY症例では核膜に接して2個あるものは42.6％で3個見られたものは1.6％のみであつた．XXX症例では2個のものが20.8％に，3個見られたものは0.6％にすぎなかつた．更に XXXXY 症例では3個のものが37.4％，4個のものが1.0％であつた．しかしながら核内の全ての位置に存在する異質染色質を算定すると，XXY 及び XXYY 症例では2個のものが4.5～43.0％に，XXXXY及びXXX 症例では3個のものが夫々

第5表 性染色体構成異常症例に於ける異質染色質（核内の全ての位置に存在するもの）の出現頻度（％）

症 例	性 体 染 色 構 成	核内の全ての位置に存在する異質染色質の数			
		1	2	3	4
K A	XXY	55.0	27.5		
M Y	"	77.0	7.0		
M M	"	75.0	12.0		
T N	"	60.0	9.0		
G T	"	49.5	16.5		
M U	"	71.5	11.0		
N K	"	70.0	5.0		
T Y	"	65.5	25.0		
Y A	"	42.0	43.0		
Z S	"	58.0	27.5		
M N	"	71.0	8.5		
K T	"	51.5	23.5		
N N	"	63.0	24.5		
N S	"	69.5	8.5		
O T	XXYY	81.0	4.5		
K T	XXXXY	14.5	51.0	24.0	
S T	XXX	22.5	46.0	13.5	
Y K	XXXXY	2.5	13.0	60.0	22.5

24.0％及び13.5％に，更に XXXXY 症例では4個のものが22.5％に見られた．

3. 考 按

Barr ら (1950, 1953) ²⁾⁵⁾ は猫及び他の哺乳動物の神経細胞を検索して，sex chromatin を核小体に接するもの，核質内に遊離するもの及び核膜に接するものの3型に分類している．Moore ら (1953) ⁶⁾ は人の皮膚生検について検査し最も多い型は核膜に接して存在する1個の planoconvex 型のものであるが，たまたま核質中に遊離し又は核小体に接する sex chromatin があると述べている．又 Marberger ら (1955) ⁷⁾ は核膜に接するもの及び核膜の近くに存在するものを sex chromatin として算定している．

Guard (1959) ⁸⁾ は BS-FG 法に於いては sex chromatin が特異的に Biebrich scarlet の色を保持して赤色をとめるため核内のどこにあつても sex chromatin として判定可能であると述べている．しかしながら Barr (1963) ⁷⁾ も述べている如く，Masson 三色染色法の細胞質染色として使用される Biebrich scarlet の sex chromatin に対する特殊親和性及び BS-FG 法に使用される他の色素との間の化学的反応は解明されているとは云

えず, Guard の述べる如く大きさ 1μ 内外で赤色を保持する染色質塊が全て sex chromatin であるとの報告には疑問がもたれる。

本邦に於いては安達 (1957)⁶⁸⁾ 及び佐藤ら (1957)⁶⁷⁾ は核膜に接しているもののみを sex chromatin として算定している。金井 (1958)⁶⁹⁾ は核膜から遊離している sex chromatin も認めるが判定し難い場合には算定より除外したと記している。Guard 法の追試を行った中川 (1961)⁵⁹⁾ は核膜より遊離して核質中にあるものを sex chromatin として算定しているが、辺縁と内部に 1 個ずつあるもの、又は内部に 2 個あるものについては正常の女で sex chromatin が 2 個ある事は考えられないとしてこれらを算定より除外している。

私は正常男女の核内の全ての異常染色質について算定観察した結果、次の 3 点より一般臨床検査法として sex chromatin を判定する場合には大きさ 1μ 内外の核膜に接して存在する異質染色質のみを算定すべきであるとの見解を得た。

i. 核膜に接して存在する異質染色質の出現頻度は女で 25.5~80.5% (平均 46.9%) であるが、男では 0~2.0% (平均 0.4%) で男女の差が著明であり男では核膜に接するものは殆んど見られないと云つても過言ではない。

ii. 核膜より遊離している異質染色質の出現頻度は女で 6.0~38.5% (平均 17.7%), 男で 3.0~45.5% (平均 15.9%) で男女共ほぼ同じ頻度に見られる。

iii. もしも核膜より遊離して存在する異質染色質をも sex chromatin とするならば、正常の女性で 2 個の sex chromatin を有する細胞が 5.5~60.5% (平均 16.0%) に見られることになり、第 1 編で既述した sex chromatin の数は X 染色体の数より常に 1 個すくないとの説に反することになる。

しかしながら核膜に接していない異質染色質は全て sex chromatin でない即ち X 染色体に由来するものでないとは云えず、又同様に核膜に接して存在する異質染色質が全て X 染色体に由来するものであるとの確証はなにもない。男性で核膜に接して見られた女性と同様の異質染色質が 0~2.0% (平均 0.4%) に観察し得たが、これは核膜より遊離して存在する常染色体由来の異質染色質がたまたま核膜に接したものであろうと推測したい。又女性で核膜に接する 2 個の異質染色質を 0~3.0% (平均 0.6%) に見られたが、これも同様に考えたい。Klinger (1957)⁹⁾ も女性で 2 個のものが 0.2~2.2% (平均 0.7%) に見られたと報告している。

なお男性に見られる核膜に接して大きさ $1/2$ の異質染色質は始め 1 個の X 染色体であろうと思われたが²⁹⁾, Ohno & Makino (1961)²⁴⁾ は Y 染色体の異常凝縮したものであろうとした。Guard (1959)⁵⁸⁾ はかかる小体を男に 10~20% の頻度に見たと述べているが自験では男で 0~5.0% (平均 0.8%), 女で 0~4.0% (平均 1.0%) で特に男女の差は見られず、性染色体とは関係のない染色質塊に思えた。又 $1/2$ の大きさの異質染色質塊が 2 個接近して見られるものについては、始め Graham ら (1952)⁴⁾ 及び Klinger (1957)⁹⁾ は bipartite form の sex chromatin と呼び、sex chromatin が 2 個の X 染色体よりなることに基づくと報告したが、Grumbach ら (1960)¹²⁾ は 1 個の X 染色体の屈曲したものであろうと述べている。自験ではこの様な小体は女で 0~3.5% (平均 0.9%), 男で 0~1.0% (平均 0.025%) に認められたが、有意な頻度とは云えなかつた。これら $1/2$ の大きさを有する小体についてはその出現頻度より sex chromatin の所見を判定する際に算定より除外してよいと考える。

次に性染色体構成異常症例の自験結果より見ても、核膜にのみ接する異質染色質を算定した場合には、sex chromatin の数は X 染色体の数より常に 1 を減じた数に等しいとの法則に合致するが、核内の全ての位置に存在する異質染色質をも算定すると第 5 表の如くこの法則を満足しない。正常男女について観察して核膜に接して存在するもののみを sex chromatin とすべきであるとの私の見解は、異常例の観察結果よりなお一層強調されることとなる。

4. 結 語

1). 正常男女各 100 名及び性染色体構成異常 18 例の buccal smear について Guard 法を施行し、異質染色質の核内位置別出現頻度を検討した。

2). 正常別については、核膜に接する異質染色質の出現頻度は女で 25.5~80.5% (平均 46.9%), 男で 0~2.0% (平均 0.4%) で男女の差が著明であつたが、核膜に接していない異質染色質は女で 6.0~38.5% (平均 17.7%), 男で 3.0~45.5% (平均 15.9%) と性別による差は殆んどなかつた。又 2 個の異質染色質が女で 5.5~60.5% (平均 16.0%) に見られたが、核膜より遊離する異質染色質をも sex chromatin とするならば、性染色体構成 XX の正常女性で 2 個の sex chromatin が有意の頻度に見られることとなり、sex chromatin の数は X 染色体の数より 1 を減じた数に等しいとの法則に反することとなる。以上の点より sex chromatin は核膜に接する大

きさ1μ内外の異質染色質のみとすべきであるとの見解を得た。

3).性染色体構成異常例についての観察結果は、正常例で得られた私の見解をなお一層強めるものであつた。

第4編 精薄児群における Sex Chromatin 異常者の頻度及び Screening Method としての Sex Chromatin 検査法の意義についての検討

近年、性異常症例については勿論のこと、精薄児、精神分裂症患者及び新生児等に sex chromatin 検査が応用されて来た。中でも sex chromatin 異常者の多くが精薄を伴うことより精薄児群を対象とした報告が欧米に於いて多く見られるが、本邦に於いてはいまだこの種の詳細な報告を見ない。

私は主に北海道の精薄児童について sex chromatin 検査法を施行して、sex chromatin 異常者の頻度を知ると共に、本検査法の screening test としての意義について検討を加えた。加えるに本研究により、種々の sex chromatin 異常者を得て sex chromatin と性染色体構成の関係を追求出来ることを期待し、更には思春期前の sex chromatin 異常者を得てその臨床像を研究出来ることを期待した。

1. 研究材料及び方法

北海道の精薄施設 9 及び特殊学級を併置する学校³¹⁾の

第6表 精薄児群に於ける Sex Chromatin 異常者の頻度 (%)

		検査施行例数	異常者数	Sex Chromatin の数			頻度
				1	2	3	
男	精薄施設	343	4	2	1	1	1.17
	特殊学級	340	9	9			2.65
	計	683	13	11	1	1	1.90
女	精薄施設	235	1		1		0.43
	特殊学級	280	1		1		0.36
	計	515	2		2		0.39

精薄児童、男 683名及び女 515名計1,198 名について検査した。精薄施設の児童の多くは I.Q. が60以下を示し、特殊学級の児童のそれは60~80が殆んどであつた。

検査材料は全て buccal smear を用い、Guard 法の変法(中川, 1961)⁵⁹⁾又は Sanderson & Stewart (1961)⁶¹⁾の報告による simple aceto-orcein 法を施した。

鏡検に際しては細胞核を 200~ 500個(通常 200個)算定した。男で1個以上の、又女で2個以上のsex chromatin を5%以上認めた場合は再検査を施行した。

第7表 Sex Chromatin 異常者の Sex Chromatin 及び性染色体構成の所見

		年 (年. 月)	I	Q	Sex Chromatin の数				性 体	染 構	色 成
					1	2	3	4			
男	K A	11. 3	77	65.0	2.5					XXY	
	M T	12. 4	60	45.5	0.5					.	
	M Y	12. 11	69	62.0	0					XXY	
	Y K	12. 11	30	20.0	33.6	37.4		1.0		XXXXY	
	M M	13. 9	76	66.0	1.5					XXY	
	T N	13. 10	68	57.5	4.5					"	
	G T	14. 8	78	44.0	1.0					"	
	O T	14. 9	63	65.0	0.5					XXYY	
	M U	15. 1	74	61.0	1.0					XXY	
	N K	15. 5	76	55.0	0					"	
女	K T	16. 8	36	34.6	42.6	1.6				XXXY	
	K S	17. 8	.	29.5	1.0					.	
	Y K	18. 3	58	42.0	0					.	
	U K	8 .7	67	27.0	24.5	1.0				.	
	S T	17 .7	59	30.2	20.8	0.6				XXX	

[注] Sex Chromatin 検査は Guard 氏染色法による。

第3図 Karyotype 47/XXY と One Barr Body (症例 T.N.)

第4図 Karyotype 48/XXYY と One Barr Body (症例 O.T.)

第5図 Karyotype 48/XXXXY と Two Barr Bodies (症例 K.T.)

第6図 Karyotype 49/XXXXXY と Three Barr Bodies (症例 Y.K.)

第7図 Karyotype 47/XXX と Two Barr Bodies (症例 S.T.)

又 sex chromatin 異常者は Moorhead ら (1960)⁸⁰⁾ の末梢血白血球培養法により染色体検査を行つた (北海道大学理学部牧野教室に依頼して行つた。)

2. 研究結果

精薄男児 683名中13名の異常者を発見し、その異常者の頻度は1.90%であつた (第6表)。その内訳は one Barr body を29.5~66.0%に有した11例のうち染色体検査の未施行の3例を除けば、7例が性染色体構成 XXY で他の1例は XXYYであつた。two Barr bodies を42.6%に認めた1例の性染色体構成は XXXY で、又 three Barr bodies を37.4%に認めた1例のそれは XXXXY であつた (第7表、第3~6図)。精薄女児に関すれば、515名を検査して two Barr bodies を夫々20.8%及び24.5%に有した2例の異常者を発見した。その異常者の頻度は0.39%であつた (第6表)。そのうち1例は性染色体構成 XXX であつたが、他の1例は未検査である (第7表、第7図)。

3. 考 按

Pasqualini ら (1957)⁸¹⁾ が Klinefelter 症候群 (sex chromatin 検査は施行されていない) を呈した81名中11名が精薄で15例が知能指数が正常以下であつたと報告してより、精薄児群では sex chromatin 異常者一般大衆より多く存在するであろう事が当然考えられ、本邦に

おいても高井 (1961)⁸²⁾ がこのことを先に述べている。糖薄男児に対する検査は Ferguson-Smith (1958)⁸³⁾ 及び Prader ら (1958)⁸⁴⁾ の最初の報告に始まり、現在まで少くも15編の報告を見る (第8表)^{51) 61) 85~95)}。自験を含めると 12,166 名に検査が施行されて 118名の異常者が発見されたこととなり、その頻度は0.97%である。これら報告の中で最も低い頻度は Hamerton ら (1962)⁵¹⁾ の0.44%であり、又最も高い頻度は Carr ら (1961)⁸³⁾ の $\frac{1}{40}$ の報告を除けば Prader ら (1958)⁸⁴⁾ の2.39%である。自験の1.90%の頻度は Prader ら (1958)⁸⁴⁾ に次いで高い値であり、諸家の報告の平均頻度0.97%のほぼ2倍の値に相当する。このことは、本邦の精薄男児群における sex chromatin 異常者は欧米に比して約2倍の高い頻度で存在することを意味する。sex chromatin 異常の中で最も多い型は第8表でも示される様に one Barr body を有するものであり、two 又は three Barr bodies を有する個体の頻度は非常に少いと考えられる。又 sex chromatin 異常と I.Q. の点に關すれば、第7表で示される如く自験において、one Barr body を有した11例の I.Q. は58~78と著明な知能指数の低下を見ないが、two 及び three Barr bodies を有した個体のそれは夫々36及び30と強い精薄を示した。このことより重症精薄児群より軽症精薄児群における方が

第8表 精薄男児に於ける Sex Chromatin 異常者の頻度 (既報告例, %)

報 告 者	検査例数	異 常 者 数	Sex Chromatin の数			頻 度
			1	2	3	
Ferguson-Smith	'58	325	4			1.54
Prader- 他	'58	336	8			2.39
Ferguson-Smith	'59	663	8			1.21
Barr- 他	'60	1,506	14	3		0.93
Cornwell	'60	409	3			0.73
de la Chapelle- 他	'60	342	3			0.88
Ferguson-Smith	'60	916	9	2		0.98
Mosier- 他	'60	1,252	10			0.80
Shapiro- 他	'60	900	6			0.67
Breakey	'61	157	1	1		0.64
Carr- 他	'61	40	1			2.50
Israelsohn-他	'61	1,556	7			0.45
Sanderson- 他	'61	245	2			0.82
Hamerton- 他	'62	229	1			0.44
Maclean- 他	'62	2,607	28	4	1	1.07
自 験	'65	683	13	1	1	1.90
計		12,166	118	11	2	0.97

第9表 精薄女児に於ける Sex Chromatin 異常者の頻度（既報告例，％）

報 告 者		検査例数	異 常 数	Sex Chromatin の数			頻 度
				0	2	3	
Fraser- 他	'60	595	4		4		0.67
Johnston- 他	'61	827	3		3		0.36
Sanderson- 他	'61	240	1		1		0.42
Hamerton- 他	'62	196	1		1		0.51
Maclean- 他	'62	1,907	9	1	8		0.47
Breg- 他	'62	148	3		3		2.03
Day 他	'64	1,088	8		7	1	0.74
自 験	'65	515	2		2		0.39
計		5,656	31	1	29	1	0.55

第10表 新生児に於ける Sex Chromatin 異常者の頻度（％）

報 告 者			検査例数	異 常 数	Sex Chromatin の数			頻 度
					0	1	2	
男	Moore	'59	1,911	5		5		2.67
	Bergemann	'61	1,890	4		4		2.12
	Maclean 他	'64	10,725	21		21		1.96
	計		14,526	30		30		2.07
女	Moore	'59	1,804	0				0
	Bergemann	'61	1,838	1	1			0.54
	Maclean 他	'64	10,000	16	4		12	1.60
	計		13,642	17	5		12	1.25

sex chromatin 異常者が多く存在することが考えられる。Prader ら (1958)⁸⁴⁾ 及び Ferguson-Smith (1959)⁸³⁾ の頻度は夫々2.39及び1.21%と高いが、検査対象者の I.Q. を見ると前者では75~85、後者では45~85であつたし、自験においても I.Q. が殆んど60~80を示した特殊学級児童のみについての頻度は2.65%であり、又 I.Q. が多くは60以下を示した精薄施設の児童のみについてのそれは1.17%であつたことは上述したことに基づくと解釈される。

精薄女児に関すれば Fraser ら (1960)⁹⁶⁾ の最初の報告に始まり、現在まで少くも7編の文献を見る（第9表）^{51) 61) 95) 97~99)}。自験例数を含めると、5,656名が検査されて31名の異常者が発見されたこととなり、その頻度は0.55%となる。自験の0.39%はこれに比較して、やや低い値を示している。

一方、一般大衆における sex chromatin 異常者の頻度については Moore (1959)¹⁰⁰⁾、Bergemann (1961)¹⁰¹⁾ 及び Maclean ら (1961, 1964)^{102) 103)} の新生児を対象

とした報告があり、これらの結果を合わせると男では14,526名中30名の異常者（いずれも one Barr body を有する異常）が存在することとなり、その頻度は2.07/1,000となる。又女では13,642名中17名の異常者（chromatin-negative, 5名：2 Barr bodies, 12名）が発見されており、その頻度は1.25/1,000となる（第10表）。この頻度を精薄児群のそれと比較すると約 $\frac{1}{6}$ の頻度に相当する。即ち新生児群の頻度をそのまま一般大衆の頻度と見做すなら、精薄児群では一般大衆よりも約5倍の高い頻度で sex chromatin 異常者が存在することとなる。本邦における新生児群の異常者頻度は検索されていない、自験の精薄児群の異常者頻度が欧米の諸家の平均頻度に比較して男では約2倍並びに女では大差ない値を示したことより、本邦における一般大衆の sex chromatin 異常者の頻度は男では欧米における頻度2.07/1,000よりかなり高いであろうと推測され、女では欧米における頻度1.25/1,000とほぼ同じであろうと思われる。

次いで私の発見した15例中染色体検査を施行した11例に関してその sex chromatin と性染色体構成の所見を観察するに、男で sex chromatin を1個、2個及び3個有した症例ではX染色体を夫々2個、3個及び4個と有し、又女で2個の sex chromatin 有した症例では3個のX染色体を有していた。このことは第1編で既述した sex chromatin の数はX染色体の数より常に1を減じた数に相当するとの所謂 sex chromatin の単一X染色体説に合致すると共に、1個のX染色体を除いた他のX染色体は機能的に不活性化されており、これが休止期核に於いて sex chromatin を形成するとの Ohno ら (1961)²⁴⁾の説に実証的裏付けを与えるものである。

更に私は本編の研究において sex chromatin の所見よりその性染色体構成を十分に予測可能であつたことは sex chromatin の screening method としての価値を実証したこととなり、又染色体検査が高度の設備及び経験が要求される現在では sex chromatin 検査法は一般臨床検査法として全く有用であることに確認を与えるものであつた。しかしながら XXYY 症例の如くY染色体の過剰及び本編の研究では発見されなかつたが mosaic の存在は sex chromatin の所見では知ることが出来ず、染色体分析をまたなければならぬ故、可及的染色体検査も sex chromatin 検査と共に施行されることが望ましいことは云うまでもない。

4. 結 語

1). 精薄男児 688名及び女児 515名に対して sex chromatin 検査法を施行し、男13名、及び女2名の異常者を発見した。その異常者の頻度は男1.90%及び女0.39%であつた。この値は欧米の諸家の報告による平均頻度に比して男では約2倍の高値に相当し、女では大差ない値であつた。

2). 本邦における一般大衆の sex chromatin 異常者の頻度は1)の結果及び文献考察より男では欧米の頻度 2.07/1,000 よりかなり高い頻度が予測され、又女では 1.25/1,000 とほゞ大差ないものの様に推測された。

3). 発見した sex chromatin 異常者15例中、染色体検査を施行した11例についてその sex chromatin の所見と性染色体構成の関係をみるに、第1編で既述した sex chromatin の単一X染色体説に実証的裏付けを与えるものであつた。

4). sex chromatin の所見よりその性染色体構成が十分に推測可能であつたことは、screening method としての sex chromatin 検査法の意義に確証を与えるもので

あつた。

第5編 性染色体構成異常症例の臨床像に関する検討

人の性は受精時に決定される。即ち正常男女においてはその性染色体構成が XY であるか又は XX であるかによつて性腺原基の髄質が発育して睾丸となるか、皮質が発育して卵巣となるかが決定されるわけであり、故に性染色体構成の異常は性の決定及び性分化に何らかの影響を与えるであろう事は当然考えられるところである。性染色体構成異常症例は Jacobs ら (1959)¹⁴⁾¹⁶⁴⁾の XXY 及び XXX 型の最初の報告に始まり現在まで性染色体の数的異常及び mosaic 型など数多くの報告を見るが、最近これら異常例の臨床所見を蒐集して性染色体と性決定及び性分化との関係が論じられ様としている。

当教室に於いて1960年より約5年間に性染色体構成異常症例を23例経験している。私はこれら症例についてその臨床的、細胞学的、性腺の組織学的及び内分泌学的所見を研究し、性染色体構成異常と性決定及び性分化との関係について考察を試みた。なお XXY 型の2例 (Takaki ら, 1962)¹⁰⁵⁾、XXYY 型の1例 (高井ら, 1965; Takagi ら, 1965)¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾、更に XXXXY、XXX、XO/XY、及び XY/XXY 型の各1例 (高井ら, 1964)¹⁵⁾についての詳細な臨床像の検討は先に報告している。又第4編の研究で発見された15例中、男で one Barr body を有した3例及び女で two Barr bodies を有した1例については、その染色体検査が未施行の故、本編の研究に於いては除外した。

1. 研究症例

性染色体構成異常を呈した23例の内訳は男で数的異常を示した20例 (XXY 型17例、XXYY 型1例、XXXXY 型1例、及び XXXXY 型1例) と mosaic の2例 (XO/XY 型1例、XY/XXY 型1例)、女で数的異常を示した1例 (XXX 型) である。又性異常を訴えて札幌医科大学泌尿器科を訪れた症例は XXY 型の10例及び mosaic 型の2例で、他の11例は第4編の研究により発見された症例である。

2. 研究方法

i. 細胞学的検査: sex chromatin 検査は buccal smear を材料として aceto-orcin 法 (Sanderson & Stewart; 1961)⁶¹⁾又は Guard 法の変法 (中川, 1961)⁵⁹⁾を施行して、各標本につき 100~500個 (通常 200個) の細胞核を算定して、第3編で既述した判定基準に従つた。染色体検査は胸骨穿刺で得られた細胞を用いた (Ford ら, 1958)¹⁰⁸⁾2例を除けば、他は全例が末梢血液白

血球培養法 (Moorhead ら, 1960)⁸⁹⁾を用いた。

ii. 臨床的検査

a. 睪丸, 副睪丸及び精管: 睪丸生検の際に観察した。睪丸の大きさはその長軸の測定値で示した。

b. 前立腺: 直腸診によりその大きさを触れ難い(0), 正常以下(1)及び正常(2)に分類した。

c. 恥毛: 発毛がない(0), 非常に粗(1), 粗(2), やや粗(3), 及び正常男性型(4)と分類した。

d. 知能指数は主に田中 Binet 式又は鈴木 Binet 式検査法を用い, 色盲検査は石原式色盲表を用いた。

なおa~cの所見及び陰莖, 陰囊の所見については, その検査方法上, 客観性に乏しいのは止むを得なかつた。

iii. 尿中ホルモン測定: 24時間尿について検査し通常3日間連続測定した。

a. gonadotrophin: Brodbury 変法 (松島, 1962)¹⁰⁹⁾によつた。その男での正常値は14才以下は6単位以下, 14~50才で12~24単位, 去勢群では48~192単位である。

b. 17-KS: Director の変法 (神戸川, 1960)¹¹⁰⁾によ

つた。その男における正常値は9~13才: 0.3~2 mg, 13~18才: 1~5 mg, 18~60才: 4~8 mgである。

c. 17-OHCS: Glenn & Nelson の変法 (神戸川, 1963)¹¹¹⁾で測定した。男の正常値は9~16才で0.3~1.5mgであり, 17~60才で1~3 mgである。

d. estrogen: Brown の変法 (神戸川, 1961)¹¹²⁾によつた。男の正常値は8~18才で0~5 μ g, 19~60才で2~10 μ g である。

iv. 睪丸の組織学的検査: 本検査は教室の佐々木の研究によるが, それによると男の全例に睪丸生検が施行され, 1側のみ生検の2例を除いた他の症例では両側の生検が施行されている。組織標本は hematoxylin and eosin 染色, Sudan III 染色及び azan 染色法が施行された。精細管の萎縮硝子化変性の程度は全く見られない(一), 少数の精細管に見られる(+), 約半数の精細管に見られる(++) , 及び殆んどの精細管に見られる(卅), ものに分類され, 又 Leydig 細胞については正常範囲に見られるもの(+), 及び異常な増加を示すもの(卅), に分けて観察している。

第11表 細胞学的及び遺伝学的所見 (男の数的異常20例)

症 例	年 令 (年. 月)	同胞に おける 位置	生下時の		Sex Chromatinの数			染 色 体 検 査									
			母の 年令	父の 年令	1	2	3	染色体数							算定 核数	核 型	
								<46	46	47	48	49	49<				
1. KA	11. 3	$\frac{2}{5}$	24	30	65.0				2	24					26	47/XXX Y	
2. MY	12. 11	$\frac{2}{3}$	36	41	62.0				1	40					41	"	
3. YK	12. 11	$\frac{1}{2}$	21	25	20.0	33.6	37.4				2	100	3	105	49/XXXXXY		
4. MM	13. 9	$\frac{1}{2}$	19	28	66.0				3	36	1				40	47/XXX Y	
5. TN	13. 10	$\frac{2}{4}$	32	40	57.5			1		38	1				40	"	
6. GT	14. 8	$\frac{6}{6}$	49	55	44.0				2	39					41	"	
7. OT	14. 9	$\frac{4}{4}$	38	39	65.0					3	37				40	48/XXX Y Y	
8. MU	15. 1	$\frac{2}{4}$	25	29	61.0					28					28	47/XXX Y	
9. NK	15. 5	$\frac{1}{1}$	23	28	55.0				3	40					43	"	
10. KT	16. 8	$\frac{6}{6}$	45	45	34.6	42.6				1	96	3		100	48/XXXXY		
11. IM	17. 1	$\frac{6}{7}$	34	42	57.0			1	2	12					15	47/XXX Y	
12. TY	20. 5	$\frac{3}{4}$	29	38	72.5					34	1				35	"	
13. YA	21. 4	•	•	•	45.0				1	31					32	"	
14. ZS	25. 9	$\frac{4}{7}$	30	35	67.0				2	60	1				63	"	
15. SO	28. 4	$\frac{6}{6}$	36	43	44.0			1	1	27					29	"	
16. MN	28. 6	$\frac{1}{2}$	37	49	64.5					13					13	"	
17. KT	29. 2	$\frac{1}{6}$	21	25	47.5				1	49					50	"	
18. MN	30. 11	$\frac{6}{6}$	•	•	47.0			1	2	15	1				19	"	
19. NN	33. 5	$\frac{10}{10}$	49	55	52.5			1		58			1	60	"	"	
20. NS	36. 10	$\frac{3}{8}$	22	26	58.0				1	51	1				53	"	

3. 研究結果

i. 男の数的異常の20例に関して

a. 細胞学的及び遺伝学的所見：第11表に示される如く20例全てが sex chromatin 陽性であった。one Barr body が44.0～72.5%の頻度で認められた18例のうち17例の性染色体構成は XXY 型であり、他の1例の核型は 48/XXYY であった。two Barr bodies を42.6%に有した症例の核型は 48/XXXY で、又 three Barr bodies を 37.4%に有した症例のそれは 49/XXXXXY であった。

患者の同胞に於ける位置を見ると19例中6例が末子である。又18例の患者出生時の母の平均年齢は31.7才で、札幌市の1963年の平均年齢26.6才と比較すれば5年も高率となる。父のそれは18例に関して37.4才であった。

b. 臨床的所見（第12表）

睾丸の大きさは11～13才（思春期又はそれ以前）の4例（XXXXXY 症例を除く）についてはほぼ同年令相当の大きさを有したが、他の思春期以後の15例では15～25 mm と著明な萎縮を呈した。精管に関しては、正常8例、正常より細いものが6例であった。前立線は正常に触れたものが2例で、正常より小であるものが6例及び触れ難いものが9例であった。なお副睾丸は全例正常であった。陰莖は正常が16例、やや短小3例、及び短小1例であった。陰嚢は XXXXY 症例のやや發育不全の1例を除けば他の全例が正常であった。恥毛に関しては、発毛の全く認めないものは8例（13才以下が5例含まれる）、極く粗2例、粗3例、やや粗2例、及び正常男性型を呈したものは5例であった。

知能指数は XXY 型15例及び XXYY 型1例について見ると59～100で90以上を示したものが5例いたが、XXXXY 及び XXXXY 症例では夫々36及び30と著明な低下を示した。

女性型乳房症は3例（15.0%）に見られたが15才以上のものについていうと23.1%となる。

身長について見るに、19例中2例を除けばいずれも1960年日本人男子平均値より長身を示しており、又体重では25才未満の症例では1960年日本人男子平均値より低値を示すものが多かった（第8図）。

主訴を見るに11～16才の10例は第4編の精薄児群を検査して発見した症例であるが、他の10例に關すれば女性型乳房症2例、無恥毛症1例、陰莖短小2例、不妊2例、性生活の障害2例及び血尿1例であった。血尿の1例は尿路結石症で来院した患者であった。

性生活に關すると、早朝勃起のあるもの4/8、自慰

第8図 男の数的異常20例の身長及び体重

の経験あるもの 3/7、性慾の正常に存在すると云うものの2/9、及び性感のあるものが2/5であった。なお症例14～20の7名は既婚者であった。

色覚異常は検査した16例では全て正常であった。内背贅皮は5例に、第5指彎指症は3例に、又停留睾丸及び發育不全腎を各1例に見た。

c. 内分泌学的所見（第13表）

gonadotrophin は症例12では6単位以下と低値を示したが、他の19例ではいずれも正常値より高値を示した。症例1, 2では12単位以下と軽度の上昇を見たに過ぎないが、他の例では全て非常な高値を呈した。

17-KS については10例が正常値を示し。正常～高値4例、高値3例及び低値を示すものが3例であった。

17-OHCS は14例について検査されたが、症例17が低値を示した他は全て正常ないしは高値を示した。

estrogen は測定された10例中3例が正常値を示したが、他の7例は高値を示した。

d. 睾丸の組織学的所見（第13表）

教室佐々木の研究によると次の如くである。症例1, 2（11～12才）では精細胞の萎縮硝子化は全くなくその管径は思春期初期相当に發育しており、管内細胞は大部分が未分化細胞よりなり精祖細胞の存在するのは少数の精細管にすぎなかつた。かつ精細管壁の肥厚は全く認めな

第12表 臨床的所見（男の数的異常20例）

症例	知能 指数	女性型 乳房症	身 長 (cm)	体 重 (kg)	辜 丸		恥毛	陰茎	陰囊	副辜丸	精管	前立腺	主 訴
					右	左							
1	77	—	134.0	34.0	24	25	0	N	N	N	N	0	精薄児 screening
2	69	—	140.0	32.0	•	23	0	〃	〃	〃	〃	2	〃
3	30	—	142.0	23.5	13	13	0	〃	やや 不全	〃	〃	0	〃
4	76	—	154.5	37.0	24	25	0	〃	N	〃	〃	0	〃
5	68	—	153.0	37.0	29	28	0	〃	〃	〃	〃	0	〃
6	78	—	172.0	51.0	25	25	1	〃	〃	〃	細	1	〃
7	63	—	162.0	44.0	17	19	0	〃	〃	〃	N	0	〃
8	74	—	160.0	43.0	20	20	0	〃	〃	〃	細	1	〃
9	76	—	169.5	49.5	22	22	4	〃	〃	〃	〃	2	〃
10	36	+	163.0	43.0	22	25	1	やや 短小	〃	〃	N	0	〃
11	90	+	164.0	36.3	18	19	4	N	〃	〃	•	•	女性型乳房症
12	90	+	172.0	•	15	16	3	〃	〃	〃	細	1	〃
13	59	—	173.0	45.0	18	17	0	〃	〃	〃	N	0	無恥毛
14	•	—	•	62.0	20	18	2	やや 短小	〃	〃	•	0	陰茎短小
15	83	—	163.0	48.0	17	16	3	短小	〃	〃	細	0	〃
16	59	—	165.0	58.0	20	•	4	N	〃	〃	•	1	不妊
17	•	—	168.5	57.0	20	17	2	やや 短小	〃	〃	•	1	性生活 の障害
18	92	—	168.0	60.0	18	16	4	N	〃	〃	•	•	〃
19	100	—	170.5	60.5	15	16	2	〃	〃	〃	細	1	不妊
20	95	—	164.0	50.0	20	15	4	〃	〃	〃	1	•	血尿

第 9 図 症例 2（M.Y.）の辜丸組織像，精上皮細胞の極度の減少を除いては特に所見がない（hematoxylin and eosin 染色，× 100）

かつた．間質は Leydig 細胞が少数の小集団をなして存在し同年令相当の所見を呈した（第 9 図）．

症例 3～5（12～13才）では，精細管は完全な萎縮硝子化を示すものから年令相当の正常発育を示すものまで

第10図 症例 4（M.M.）の辜丸組織像，管壁の肥厚が著明で一部の精細管は完全に萎縮硝子化を呈する（azan 染色，× 100）

変化に富み，従つて管壁も肥厚の著明なものから正常のものまで見られた．管内細胞は殆んどが未分化細胞であり，ごく一部の精細管にのみ精祖細胞が認められた．間質の Leydig 細胞は数を増しているが，病的な程度には

第13表 内分泌学的及び睾丸の組織学的所見（男の数的異常20例）

症例	F.S.H. (muu/day)	17-KS (mg/day)	17-OHCS (mg/day)	Estrogen (μg/day)	精細管の萎縮硝子化	Leydig細胞
1	8—12	1.14—2.0	1.91—2.30	30.60—57.10	—	+
2	<12	1.50—6.22	1.10—2.25	9.20—44.0	—	+
3	6—>48	1.45—4.38	1.30—2.56	1.30—6.00	+	+
4	>48	2.16—4.52	1.24—1.55	•	+	+
5	>48	5.21—6.07	1.15—2.88	•	+	+
6	>64	1.44	1.87	19.38	≡	≡
7	>48	2.27—4.28	0.918—3.54	•	≡	≡
8	>48	3.42—3.52	2.65—2.93	10.56—35.90	≡	≡
9	>92	3.79—5.49	2.31—4.20	24.30—48.00	≡	≡
10	>48	4.50—5.94	0.69—2.99	8.0—11.28	≡	≡
11	>48	1.26	•	•	≡	≡
12	<6	正 常	•	•	≡	≡
13	>48	6.41—7.92	1.67—3.23	2.05—12.48	≡	≡
14	>48	正 常	•	38.38—39.97	≡	≡
15	>48	2.62	•	•	≡	≡
16	>192	12.60	5.78	•	≡	≡
17	24—48	2.85—4.06	0.38—0.85	1.20—12.48	≡	≡
18	80	3.86	•	•	≡	≡
19	>128	10.20	8.67	•	≡	≡
20	>48	正 常	•	•	≡	≡

見られなかった（第10図）。

症例6～10（14～16才）においては、精細管の大多数は完全に萎縮硝子化を示している。少数の硝子化を免れた精細管は殆んどが Sertoli 細胞よりなり、一部のものに精祖細胞が見られるのみであった。間質の Leydig 細胞は明らかな増加を示し、島状の集塊をなしているものも見られた。

症例11～20（17～36才）では、殆んど全ての精細管は完全な萎縮硝子化を示し、管内細胞は成熟した Sertoli 細胞が殆んどであるが稀には精粗細胞も見られた。間質は Leydig 細胞が著明な増加を示し、島状の集塊が多く見られた。

なお症例9及び19では、一部の精細管ではあるが精子形成が認められた。即ち精上皮の完全な分化成熟があり、精子も存在していた。

ii. 男の mosaic 型の2例に関して。

a. XY/XXY 症例，54才（高井ら，1964）¹⁵⁾。

細胞学的及び遺伝学的所見：sex chromatin は200個の細胞を算定して1個も見られなかった。染色体検査は末梢血液培養法を用い、細胞61個を教えて染色体数47の細胞が16個、46の細胞が39個、45の細胞が6個であった

が染色体数45の細胞6個は検査の操作過程に生じたものと判断され、本症例の核型は染色体数⁴⁶/₄₇、性染色体構成XY/XXY と診断された。患者出生時の母の年齢は35才、父の年齢は40才で、同胞10人の第7子である。

臨床的所見：知能の低下は見られない。女性型乳房に対する手術痕を見る。身長144.5cm、体重55.0kg。睾丸の長軸は右30mm、左25mmで、陰莖短小、恥毛粗、前立腺小であるも副睾丸及び陰囊は正常であった。

尿中ホルモン測定：17-KS 2.7mg/day, 17-OHCS 3.8 mg/day, estrogen 6.8μg/day, gonadotrophin 6単位以下/day

睾丸の組織学的所見：精細管は著明な萎縮を示し、管内細胞は一層の未分化の精上皮細胞よりなり、基底膜の肥厚は明らかでなかった。間質に Leydig 細胞を認め得なかった。

b. XO/XY 症例，6才，（高井ら 1964）¹⁵⁾

細胞学的及び遺伝学的所見：sex chromatin は200の細胞中1個も見られなかった。染色体検査は100個の核を教えて染色体数45の核は19個、46の核は79個で、本症例の核型は染色体数⁴⁵/₄₆、性染色体構成XO/XY の mosaic と診断された。患者生下時の父母の年齢は夫々31

才及び26才で、同胞4人中第3子である。

臨床的所見：知能の低下はなく、身長109.0cm、体重18.0kg。翼状頸（一）。陰莖の發育悪く陰囊は2分化され丁度大陰唇の如き外観を呈し、その下方に外尿道口が開いている。試験開腹により腔、子宮及び卵管様索状物を認めその終末部に左側のみ性腺を認めた。

尿中ホルモン測定：17-KS 2.7～2.9mg/day, estrogen 19.12～28 µg/day, gonadotrophin 6単位以下

性腺の組織学的所見：性腺は睾丸の組織像を呈した。年齢相当の所見を呈し病的所見は認めなかった。

iii 女の数的異常の1例に関して

XXX 症例, 17才（高井ら, 1964）¹⁵⁾

細胞学的及び遺伝学的所見：sex chromatin は500個の細胞核を算定して2 Borr bodies を有する核を20.8%に認めた。染色体検査は50個の核について観察し、染色体数47の核は47個、46の核は3個であった。以上より本症例の核型は47/XXX と診断された。患者生下時の母の年齢は28才、父の年齢は不明で、患者は同胞4人中第1子である。

臨床的所見：I.Q.59。身長146.0cm、体重34.5kg。乳房は同年令の女性に比してやや發育不全を呈した。外陰部は恥毛の發育不全を除いては全く正常の女性と異なる所がなかった。内診にて腔長正常、子宮は小さかった、なお患者は13才に初潮を認め現在に至るまで月経を規則正しく認めている。

尿中ホルモン測定及び性腺の組織学的検査は未施行である。

4. 考 按

i. 性染色体構成異常の成因

精子形成及び卵子形成過程における性染色体の不分離(non-disjunction)により、又受精卵の初期卵割時に於ける不分離又は欠損により種々の性染色体構成の数的異常及びmosaic型の個体が考えられる。

配偶子形成過程に於ける不分離の要因は不明であるが、21番目染色体のtrisomyを有するDown症候群において患者出生時の母親の多くが高令であったことが知られている¹¹³⁾。Ferguson-Smithら(1964)¹¹⁴⁾はsex chromatin陽性の45例の男で、出生時の母親の年齢が一般大衆より4年高令であったと報告している。自験にても数的異常を示した18例の男に就すれば、患者出生時の母親の年齢が一般大衆のそれよりも5年高令であったことは、配偶子形成過程に於ける性染色体の不分離と何らかの関係があると思われ注目される。

ii. 性染色体とsex chromatin

性染色体の数的異常を示した自験21例について見ると第11表に示される如く、第1編で既述のsex chromatinの最高数はX染色体の数より1を減じた数に相当するとの法則に合致した。

mosaic型のXO/XY症例にsex chromatinが見られなかったことはその性染色体構成より当然であるが、XY/XXY症例に見られなかったことは次の様に考察したい。即ちmosaicの現われる形式には種々あり、組織単位で又同じ組織でもその部位により性染色体構成を異にした細胞が混在することが考えられる。Jacobsら(1961)⁵⁰⁾は血液ではXO/XY型、皮膚ではXO型であった症例を報告しているし、Mellmanら(1963)¹¹⁵⁾は右腹部の皮膚及び左性腺でXO/XY型、左腹部の皮膚及び右性腺でXO型であった症例を報告している。又Leonら(1961)¹¹⁶⁾は当初骨髓細胞にて検査してXXY型と報告した症例¹¹⁷⁾を再度末梢血液培養法により検査してXY/XXY型のmosaicであった症例を報告している。自験例もLeonら(1961)¹¹⁶⁾の症例と全く同様で、最初骨髓細胞15個を観察してXXY型として報告した症例であったが⁸²⁾¹¹⁸⁾、再び末梢血液培養法で検査した所、XY/XXY型であることが判明した症例である。この様にmosaic型は種々の形式が存在する故、当然sex chromatinも検査する部位によりその所見を異にすることが考えられる。自験XY/XXY症例ではbuccal smearでsex chromatinは^{1/200}で、drumstickも^{0/500}、及び数個所の皮膚のsex chromatinもすべて陰性であった。併し更に他の組織においてsex chromatinが見られる可能性を有していると考えられる。

以上のmosaic型についての考察より、染色体検査をする際には可及的種々の組織についておこなう必要があり、かつ多くの細胞について観察される必要性が強調される。又mosaic症例ではsex chromatinの出現頻度が低くなることが知られているが¹⁰³⁾、私は男でone Barr body、女でtwo Barr bodiesが5%以上に見られるときには再度sex chromatin検査を行い、又同時に染色体検査を行う様にしている。

iii. 性染色体と性決定

自験XXY, XXYY, XXXY, XXXXY及びXY/XXY型の21例及びこれらと同型の既報告例（高井ら, 1964）¹⁵⁾を観察するに、その性腺は全て睾丸であったことは、X染色体が1～3個と余剰に存在してもY染色体が1個

存在すれば性腺原基の髄質が発育して皮質の分化が抑制され睪丸となることを意味し、Y染色体には強い男性決定権の存在することが知れる。

しかしながら自験 XO/XY 症例では性腺が1側睪丸、他側欠如（ヘルニアの手術の既往があるのでその際、剔除された可能性もある）であつたが同型の mosaic 症例は少くも22例の報告を見るが（高井ら，1964）¹⁵⁾ その性腺は胎生期性腺、睪丸、卵巣又は ovotestis と一定性がなかつたことは、XO/XY 型の mosaic においてはY染色体の髄質を睪丸に発育させる能力が非常に低加していることを示す。

又Y染色体を有しないで睪丸が観察された報告が見られる。例えば XO 型¹¹⁹⁻¹²¹⁾、XX 型¹²²⁻¹³¹⁾においてであるが、これらの症例の染色体検査は限られた材料のみしか行われていない点より、体組織のどこかにはY染色体が存在する可能性が十分に予想され、更にY染色体の一部がX染色体に転座して、それが微小片の転座のために形態的に正常の XX 型と識別出来ない可能性などが考えられる（Sohval, 1963；牧野，1963）¹³²⁾¹³³⁾ 実際、前述の Jacobs ら（1961）⁵⁰⁾の症例は皮膚で XO 型、血液で XO/XY 型であつたし、又 Solomon ら（1964）は先に Oikawa ら（1961）¹²⁷⁾が報告したY染色体を有しないで睪丸を持った男の症例について血液及び組織培養にてY染色体を含む細胞核も見られる mosaic 型であつたことを報告している。又 Lamy ら（1962）¹³⁵⁾は核型46/XX の sex chromatin 陽性の男を報告して、Y染色体の転座がその核型分析で強く示唆され、本症例の本来の核型は47/XXY であろうと述べている。いずれにせよ、これらの体に関しては今後の研究に残された問題である。

iv. 性染色体構成と性分化

a. 男の数的異常

Jost (1958) ¹³⁶⁾は動物実験で、胎生初期睪丸から hormone like morphogenic secretion があり、これが性腺、外性器の分化に関与していると報告し、島村（1963）¹³⁷⁾は人の胎生期睪丸に於いても同様の secretion が存在する事に、ある程度の根拠を与える研究結果を報告している。

自験20例に関すれば副睪丸、精管を全例に認め、又外性器も全く正常の男性型を呈したことは、X染色体が1～3本と余剰に存在する個体の胎生期睪丸に於いても、Müller 氏管の発育を完全に抑制し Wolff 氏管を発育させ、かつ外性器を男性分化させるに十分の morphog-

enic secretion があることを意味する。

しかしながら XXXXY 型の既報告21例に関すれば記載のある18例中10例に停留睪丸が見られ、しかもそのうち6例が両側性であつた（高井ら，1964）¹⁵⁾ 又陰莖及び陰嚢は殆どどの症例で発育不全を呈し、Fraccaro ら（1960）¹⁸⁾¹⁹⁾の症例では陰嚢2分化が見られている。Melicow ら（1964）¹³⁸⁾ testicular morphogenic hormone は多分睪丸の降下を助力するものであらうと述べているが、この観点からすると XXXXY 型の個体ではその胎生期睪丸の性分化機能がやや減弱していることになり、その原因は3個の過剰のX染色体の存在に帰せられることとなる。XXXY 型の既報告例中記載のある5例については、その性管系及び外性器の分化程度に異常を見ていない（高井ら，1964）¹⁵⁾ 又自験 XXY 型1例に停留睪丸を見たが、De la Chapelle ら（1963）¹³⁹⁾も同様の2例を報告している。更に Gray (1961)¹⁴⁰⁾及び Conen ら（1964）¹⁴¹⁾は尿道下裂を伴つた症例を報告している。この様に XXY 型の個体に停留睪丸又は尿道下裂が見られたことは、偶然に合併したものか、又は XXY 型の個体は正常の XY 型の個体異常を多く伴うものであるかは現在の所判然とせず、今後に残された問題と思われる。

以上はX染色体の過剰に存在する個体に関してであつたが、X染色体の過剰に関すれば自験 XXXY 型症例ではその内外性器の分化に異常を認めず、同型の既報告14例及び XXXYY 型の1例に関しても同様の所見であつたが、XYY 型の10例の報告を観察するに hypogonadism と記載されているものが2例、停留睪丸が2例及び尿道下裂の1例を見ることは、Y染色体の過剰はある程度の性分化異常を招く様に思われた（高井ら，1965）¹⁰⁶⁾

b. 男の mosaic

自験 XY/XXY 型症例ははその内外性器は完全な男性型を呈した。同型の既報告例で記載ある6例に関しても同様であつた（高井ら，1964）¹⁵⁾ その他に両側の性腺が睪丸で mosaic 型の報告は XX/XXY¹⁴²⁾、XY/XXXY¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾、XXY/XXXY¹⁴⁵⁾、XXXY/XXXXY⁹⁵⁾¹⁴⁶⁾、XXXY/XXXXY/XXXXXY¹⁴⁷⁾ 等を見るが、その内外性器は男性型を呈したと記載されている。

しかしながら自験例 XO/XY 型は性腺が1側睪丸、他側欠如であつたが、膣及び子宮を有し、又同型の21の報告例中両側睪丸を有した5例に関しても、膣、子宮及び卵管が見られたことは¹⁵⁾、XO/XY 型の睪丸はその胎生初期に於いて testicular morphogenic hormone の分泌機能が全くないものの様に思われる。しかし又、女

性性器を有し尿道下裂を呈する外陰部に性腺（胎生期性腺，睪丸又は ovotestis）を触れた症例を4例に見ることは¹⁵⁾，Melicow ら（1964）¹³⁸⁾の testicular morphogenic hormone は睪丸降下機構に関与するであろうとの観点からすると，上述の4例の XO/XY 型を胎生期睪丸は Müller 氏管の発育を抑制して Wolff 氏管を発育させるに十分な hormone を分泌しないが，性腺を降下させる程度の分泌機能があつたとも云える。しかしながら，睪丸降下機構の判明していない現在では，全く憶測の域を出ない事は言を俟ない。

c. 女の数的異常

自験 XXX 1 例では試験開腹術を施行していないが，その内性器は患者が13才時より規則正しく月経を見ていることより異常はないと思われる。XXX 型の既報告45例中月経に関して記載のある22例に関すれば16例が正常に月経を認めており，更に妊娠の既往を有する女性は6例で夫々正常の子供（男9各，女6名）を出産している（高井ら，1964）。¹⁵⁾又 XXXX 型は Carr ら（1961）¹⁷⁾の2例の報告を見るがいずれも外性器は正常女性型で，月経を正常に有している。更に XXXXX 型の2才の女性が Kesaree ら（1963）²⁰⁾により報告されているが，その外性器は正常女性型を呈し，子宮を触れている。

以上は女性でX染色体の過剰に存在する個体に関してであつたが，正常女性の XX 型より1個のX染色体の少ないXO型の個体は gonadal dysgenesis, gonadal aplasia 又は ovarian agenesis と呼ばれる如く，その性腺は卵巣の stroma に似た結合織よりなる索状物であるが，表現型女性で正常女性外性器を呈し，子宮及び卵管を有することが知られている¹³²⁾¹³³⁾。このことは XO 型では性腺は分化せず，性腺無発生の状態に於いてもその内外性器は女性を呈することを意味し，Jost（1953）¹³⁶⁾の性分化理論に合致する。又上述のX染色体を過剰に有する既報告例の全てが正常の女性内外性器を有した事も Jost（1953）¹³⁶⁾の理論より当然のことである。

一方，以上自験例及び既報告例を観察するに，男でX染色体が1～3個と多く存在してもその内外性器分化に関して殆んど影響を与えず，女で XXX 型の多くに，又XXXX 型の2例に月経を正常に認めたことは，第1編で既述した Ohno ら（1961）²⁴⁾及び Lyon（1961）³⁵⁾の説，即ち過剰のX染色体は遺伝的，機能的に不活性化された状態にあるとの説によつて最もよく説明されることとなる。

V. 性染色体構成異常と性腺の形態及び機能

a. 男の数的異常

sex chromatin 陽性男性の思春期後に於ける臨床所見の中で最も特異的なことは，精細管の萎縮硝子化及び Leydig 細胞の著増を示す睪丸組織像であることは多くの著者の報ずる所であり，特に Stewart ら（1959）¹⁴⁸⁾はこの点を強調している。自験例で，思春期後期及び思春期後と思われる14才以降の15例に関すれば上述と全く同様の睪丸組織像を呈したが，思春期前又はその初期に相当すると思われる11才及び12才の XXY 型の2例では精上皮細胞が極度の減少を示す他は同年令の正常睪丸像と異なる所がなく，又思春期中期に相当すると考えられる12～13才の3例に関すれば殆んど精細管においてその基底膜の肥厚が見られ一部の精細管では完全に萎縮硝子化を示し，思春期後に見られる特異的所見への移行型を呈した。又 FSH に関すれば11才及び12才の XXY 型2例では軽度の上昇を示したのみであつたが，その他の症例では1例を除いた全てが非常に高値を見た。

思春期前における sex chromatin 陽性の症例については，Siebenmann ら（1958）¹⁴⁹⁾は11才の症例で精祖細胞を正常の数に見たと述べているが，Conen ら（1964）¹⁴¹⁾が6カ月の症例，Lawrence ら（1961）¹⁵⁰⁾は10カ月の症例，Mosier ら（1960）⁹⁰⁾は7才の症例，及び Ferguson-Smith（1959）⁸⁵⁾は7才より12才の8例について夫々報告しているが，いずれも精上皮系細胞が全く見られないか又は見られても非常に乏しかつた他は正常例と比較して特に異常所見はなかつたと述べている。ただ Ferguson-Smith（1959）⁸⁵⁾の報告例中12才の症例では精細管の硝子様変性が一部に見られ又 FSH の高値が観察されている。

以上より，X染色体を過剰に有する男の睪丸組織像に共通する所見は，思春期前においては精上皮系細胞の極度の減少であり，思春期後では精細管の萎縮硝子化及び Leydig 細胞の異常な増加と云える。このような変性機構の解釈としては，X染色体を過剰に有する個体ではその思春期における androgen の分泌不全のためであろうとする説と，又一方で個体又は組織によつて hormone の感受性が異なるであろうとの考えより，X染色体の数的異常を示す患者では androgen の分泌があつても標的臓器の androgen-resistance のあるために上述の変性過程をとるものでであろうとする説がある。

前者の androgen の思春期に於ける分泌不全については de la Balze ら（1952）¹⁵¹⁾の睪丸の組織化学的研究に基づく仮説がある。即ち思春期に於いては FSH は

正常に分泌されているが、Leydig 細胞の正常発育が LH の欠乏、LH の質的变化又は Leydig 細胞の LH に対する感受性の低下などのために障害されて、Leydig 細胞よりの androgen の分泌が欠乏し、このためにその正常の形態及び機能を維持するに必要と考えられる精細管壁の fibroblast 及び間質の結合組織の増殖を招く、精細管壁の肥厚は管内細胞が必要とする栄養素の到達を阻止し、精上皮細胞及び Sertoli 細胞は消滅する。又 androgen 分泌不全は FSH の上昇を招くものであると仮定した。更に彼らは精細管の正常発育には androgen を分泌する成熟した Leydig 細胞が管壁に接近して存在することが必要であろうと述べ、Klinefelter 氏症候群の睾丸の一部にも正常の精子形成が認められたが、それら精細管の周囲には分泌機能を有した Leydig 細胞が見られたと述べている。この仮説の観点から自験例を考察するに、11才及び12才の2例に於いてはX染色体の過剰存在により何らかの作用因子が Leydig 細胞の正常機能を障害し、androgen の分泌不全を来したために FSH が軽度の上昇を示したが、精細管の形態的な変化を認めるには到らず、思春期の極く初期における変性過程の症例と思われる。次いで12~13才の3例については殆んど精細管にその管壁の肥厚が見られ又その一部が完全に萎縮硝子化を示したことは丁度、上記仮説と合致し、思春期後に見られる特異的組織像への移行型と思われた。更に Klinefelter 氏症候群の睾丸組織の一部に精上皮の完全な分化成熟を見たとの報告は数編あり¹⁵¹⁻¹⁵⁴⁾、自験にても2例に認めているが、自験及び既報告の思春期前の症例ですでに精上皮系細胞の著明の減少を認めている事実より、de la Balze ら (1952)¹⁵¹⁾の云う成熟した Leydig 細胞の存在により、管内細胞の栄養が維持され正常の細管の形態及び機能を有するとする説は不都合の様に思える。しかしながら自験例に於いて屢々 Leydig 細胞の集塊に取り囲まれて精上皮系の細胞はあまり見られないが、形態の比較的保持されている精細管を見たことは de la Balze ら (1952)¹⁵¹⁾の説を裏付けるものの様にも思われた。

しかしながら上述の仮説は testicular-hypophyseal feed-back mechanism は Leydig 細胞にあるとの概念に基づくものであるが、一方同機構は Leydig 細胞にあらずしてその主役は精上皮であるとの概念がなされており、Johnsen (1964)¹⁵⁵⁾は最近種々の性異常の患者を検討して同機構は主に精上皮に inhibin が存在し、それによつてなされるものであらうと述べている。この説に

よると、自験11才及び12才の症例で FSH の上昇が先行したのはその精上皮細胞の著明な減少に起因する事となる。

又 Slaunwhite ら (1963)¹⁵⁶⁾、及び Giorgi ら (1963)¹⁵⁷⁾は androgen の低い事に他に標的臓器の hormone 感受性の低い事も起因するのであらうと述べているが、いずれにしても、X染色体の過剰に存在する個体の特異的な睾丸の形態及び機能について適確な説明はなく、今後の問題として研究される必要がある。

次に内外性器の発育を見るに自験に於いては前立腺は殆んど症例が発育不全を呈し、精管は約半数に、又恥毛の発育不全を多く見たことは、これら患者の思春期に於ける androgen 分泌が低下していたことを示すものと云える。Stewart ら (1959)¹⁴⁸⁾は15例中8例に前立腺の発育不全を見た述べ、又恥毛に関して Stewart ら (1959)¹⁴⁸⁾は16例中11例に、Raboch (1964)¹⁵⁸⁾は100例中22例にその恥毛の不全を見たと報告している。陰莖は自験においても、又他の報告者においても殆んどが正常を示すことは、陰莖は androgen に非常に感受性が高いことを意味するものの様である (Raboch, 1957)¹⁵⁷⁾。更に自験に於いて、性生活の点に関しても androgen の分泌不全の結果を得たが、同様の報告は Raboch (1957)¹⁵³⁾に見られ、これらに対して testosterone を投与する事によつてある程度の正常化の期待がもたれている¹⁴⁸⁾¹⁵²⁾。自験例にても testosterone 投与によつて性慾の発現を見、又恥毛の男性化を見た例がある (症例13)。この様に臨床像を見るに sex chromatin 陽性の男性は思春期及びそれ以後に於いて androgen 分泌の低下があり、又これら個体はその睾丸の組織は別として androgen に感受性を有するものの様である。

いずれにせよ sex chromatin 陽性男子の臨床像は思春期における androgen 分泌の低下、標的臓器の androgen に対する感受性及び思春期前における精上皮細胞の極度の減少などが関係し、複雑な過程をとるものの様である。

次いで自験において XXYY, XXXY 及び XXXXY 型の睾丸組織像及び尿中ホルモン測定値は XXY 型と殆んど異つていなかったことは男性におけるX染色体の数的異常の臨床像は XXY 型が基本となつている事を意味し、更に XYY 型が既述の如くある程度の性分化異常を招くと考えられた事より、正常の睾丸の形態及び機能を発育させるに必要な性染色体構成は XY 型であると言える。又このことは sex chromatin を形成するX染色

体はその全体において遺伝的、及び機能的に不活性化されているとする Ohno ら (1961) ²⁴⁾ の説は不都合に思われ、Stewart (1961, 1962) ⁵⁵⁻⁵⁷⁾ のX染色体の長腕のみが不活性化されるのであろうとする説を支持するものと考えられる。

b. 男の mosaic

自験 XY/XXY 症例は Leydig 細胞を認めず、又 FSH が低値を示し、男におけるX染色体の数的異常の臨床像とは全く異った。Barr ら (1959, 1962) ¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾ は XY/XXXY 型の症例で知能低下及び two Barr bodies を認めた他は正常男子と全く異なる所がなかったと報告しており、又 Paulsen ら (1964) ¹⁵⁹⁾ は XY/XXY 症例で正常の睪丸組織像を呈したと述べているが、この様に mosaic 型ではその成因からしても種々の臨床像をとる事が予想される。

c. 女の数的異常

XXX 型では 6 例(そのうち 2 例は XXX-18 trisomy) に卵巣の組織検査がなされており、5 例に原始卵胞の著しい減少又は卵胞形成不全が見られているが、先述の如く記載ある 22 例中 17 例が正常の月経を認め、6 例が妊娠の既往を有したことは、その性腺の形態的又機能的な不全はないものの様に思える¹⁵⁾。又尿中ホルモン測定も 5 例に施行されているが FSH の高値を示した 1 例を除けば特に異常を認めていない¹⁵⁾。XXXX 型の 2 例¹⁷⁾ についても月経を有し、尿中ホルモン測定値に特に異常を認めていないことはこれら性腺もほぼ正常と予想される。

一方 XO 型はその性腺の分化を殆んど見ない事実より、女性で正常の性腺が発育するためには 2 個のX染色体が必要であるものの様である。X染色体の長腕が 2 個接合して出来たと考えられる iso-X 染色体と正常のX染色体よりなる個体は one Barr body を有し臨床像は XO 型と全く同じであることが知られている⁴⁷⁻⁵¹⁾。このことより、正常な卵巣の発育にはX染色体の短腕が 2 個以上存在することが必要であろうと考えられている¹³²⁾¹³³⁾。

vi. 性染色体構成異常の生殖器官以外の器官に及ぼす影響

a. 男

知能指数に関すれば、第 4 編の研究で発見された症例を除いた XXY 型 10 例中 5 例が 90 未満であった。又自験 XXXY 及び XXXXY 症例のそれは 36 及び 30 と著明な低下を示し、X染色体が過剰となればなるほど精薄の程度が強くなる事を示す。この事は他の報告例においても

同様であった(高井ら, 1964) ¹⁵⁾。

女性型乳房症は自験 15 才以上の症例に関しては $\frac{3}{13}$ (23%) に見られたが、Stewart ら (1959) ¹⁴⁸⁾ は $\frac{10}{16}$, Ra Boch (1964) ¹⁵⁸⁾ は $\frac{25}{100}$, Mosier ら (1960) ⁹⁰⁾ は $\frac{6}{9}$ 、及び de la Chapelle ら (1963) ¹³⁹⁾ は $\frac{1}{8}$ に見たと述べている。又女性型乳房と尿中 estrogen 値の関係については特に関係がないとの報告¹⁴⁵⁾¹⁵⁷⁾¹⁶⁰⁾ を多く見るが、自験に於いても同様に estrogen を測定した 10 例中 7 例が高値を示したが、そのうち女性型乳房を呈したものは 1 例のみであった。この点については Giorgi ら (1963) ¹⁵⁷⁾ はホルモンの感受性が組織により異なるためであろうとしている。

自験 XXXY 症例では第 5 指の弯指症を見たが、自験例を含め Y 染色体の過剰に存在した既報告 26 例について見ると内反尖足、脊椎側弯症及び先端巨大症等の骨成熟の異常を示したものが 10 例に、又血管皮膚系の異常が 6 例に見られた(高井ら, 1965) ¹⁶⁶⁾。

自験 XXXXY 症例では橈尺骨癒合、第 5 指の弯指症、両眼隔離症、内腎贅皮及び斜視を見たが、同型の既報告 20 例中約半数に自験例に於けると同様の所見が見られた(高井ら, 1964) ¹⁵⁾。

以上より男性に於ける性染色体の過剰に存在する個体では知能の低下、女性型乳房の出現、骨格系の異常、眼科的異常及び皮膚血管系の異常をもたらす傾向が考えられる。

b. 女

XXX 型では知能指数が自験例を含めて記載ある 27 例全てが低下を示している(高井ら, 1964) ¹⁵⁾。

XXXX 型 2 例のそれは 30 及び 50 と報告されており¹⁷⁾、男性に於けると同様に XXX 型よりも更に知能低下が増す傾向が見られる。しかしながら女性に於けるX染色体の過剰は知能指数の低下を除けば男性に於ける様な性器以外の器官の異常を殆んど見ない。

4. 結 語

1). 性染色体構成異常を呈した 23 例について、臨牀的、細胞学的及び性腺の組織学的並びに内分泌学的所見を研究した。

2). 患者出生時の母親の年齢が一般大衆のそれより約 5 年高令であったことは、性染色体構成異常の成因と関係がある様に思えた。

3). sex chromatin の所見と性染色体構成との関係は第 1 編で既述の sex chromatin の単一X染色体説を満足した。このことは sex chromatin 検査法の臨床的価

値に実証的確認を与えるものであるが、mosaic 型及び Y 染色体の過剰を知るには更に染色体検査が必要であり、可及的染色体検査も施行されなければならないと思われた。

4). Y 染色体には強い性決定権の存在する事が知れた。XO/XY 型はこの例外であつた。又性分化に関すれば男で X 染色体が 1 ~ 3 個と過剰に存在しても、その胎生期睾丸は性管及び外性器を男性分化させるに十分の機能のあることが知れた。しかしながら文献を考察して、3 個の過剰の X 染色体を有する個体及び Y 染色体を過剰に有する個体の胎生期睾丸はやゝその性分化能力が減弱するものの様であつた。又女で X 染色体の過剰の存在はその性腺の形態及び機能に左程の影響を与えないものの様に思われた。

5). 男の性染色体構成異常症例に於ける思春期後の特異的な臨床像はその睾丸組織像であつた。XXYY, XXXY 及び XXXXY 型のそれも殆んど XXY 型と異なる所がなかつた。思春期前に於ける症例に共通の所見は精上皮細胞の極度の減少であつた。これが思春期後の精細管の萎縮硝子化及び Leydig 細胞の異常な増加との特異的な組織像に導く機序は、思春期に於ける androgen の分泌不全及び androgen に対する標的臓器の感受性の低下などが考えられた。

6). 性染色体構成異常は性器以外、特に知能の発達及び骨成熟の異常等をもたらすことが知れた。又文献を考察して Y 染色体にも常染色体由来の遺伝因子が存在するものの様に思われた。

7). 性染色体構成異常症例の臨床像を考察して、sex chromatin を形成する X 染色体はその全体が遺伝的及び機能的に不活性化されているとは思われなかつた。

全編の結論

1. sex chromatin 検査が一般臨床検査法として用いられるには、まずその染色方法が簡便でしかも sex chromatin が判然と観察可能であることが要求され、同時に sex chromatin の判定規準を定めなければならない。

i) 私は Guard 氏法、Feulgen 法、aceto-orcein 法、Giemsa 法及び hematoxylin and eosin 法を正常例及び性染色体構成異常例に施行して比較検討したところ、aceto-orcein 法が上述の点で最も適した染色法であることを知った。

ii) 正常男女各 100 例及び性染色体構成異常 18 例について異質染色質塊の核内位置別出現頻度を検討して、sex chromatin は核膜に接する大きさ 1 μ 内外の異質染色

質のみとすべきであるとの見解を得た。

2. 本邦では精薄児群における sex chromatin 異常者の頻度及び sex chromatin と性染色体構成との関係についての詳細な報告はいまだ見ない。

i) 私は北海道の精薄児 1,198 名 (男 683 名, 女 515 名) に sex chromatin 検査を施行して男 13 名及び女 2 名の sex chromatin 異常者を発見した。男の異常者頻度 1.90% は欧米の諸家の平均頻度に比して約 2 倍の高値に相当するものであつた。

ii) 発見した異常例について染色体検査を施行したが、その性染色体構成は sex chromatin の所見より十分に推測可能であつた。このことは screening method としての sex chromatin 検査法の意義に確証を与えるものであつた。なお近年 sex chromatin の最高数は X 染色体の数より 1 を減じた数に等しいとの説が Ohno 又は Lyon 等により提唱されているが、自験性染色体構成異常症例の sex chromatin の所見は上記の説に実証的裏付けを与えるものであつた。

本論文の要旨は第 4, 5 回日本先天異常学会総会, 第 169, 172 回日本泌尿器科学会北海道地方会, 並びに第 18 回北海道ホルモン同好会で発表した。なお本研究は昭和 39 年度文部省科学研究費の援助による。

稿を終えるにあたり終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師高井修道教授に衷心より感謝の意を表します。又精薄児の検査に対して御協力をいただいた関係者の方々、染色体分析をしていただいた北海道大学理学部牧野教室の方々並びに当教室の方々に対し深く感謝致します。

文 献

- 1) Barr, M.L., and Bertram, E.G.: Nature, 163, 676, 1949.
- 2) Barr, M.L., Bertram, L.F., and Lindsay, H. A.: Anat. Rec., 107, 283, 1950.
- 3) Barr, M.L.: Exp. Cell Res., 2, 288, 1951.
- 4) Graham, M.A., and Barr, M.L.: Anat. Rec., 112, 709, 1952.
- 5) Moore, K.L., and Barr, M.L.: J. Comp. Neurol., 98, 213, 1953.
- 6) Moore, K.L., Graham, M.A., and Barr, M. L.: Surg. Gynec. Obstet., 96, 641, 1953.
- 7) Moore, K.L., and Barr, M.L.: Acta Anat., 21, 197, 1954.
- 8) Moore, K.L., and Barr, M.L.: Lancet, 2, 57, 1955.
- 9) Klinger, H.P.: Acta Anat., 30, 371, 1957.
- 10) Klinger, H.P.: Exp. Cell Res., 14, 207, 1958.

- 11) Grumbach, M.M., Morishima, A., and Chu, E.H.Y.: *Acta Endocrinol.*, **35** (Suppl. 51), 633, 1960.
- 12) Grumbach, M.M., and Morishima, A.: *Acta Cytolog.*, **6**, 46, 1962.
- 13) De la Chapelle, A.: *Acta Endocrinol.*, **40** (Suppl. 65), 1962.
- 14) Jacobs, P.A., Baikie, A.G., Court Brown, W. M., MacGregor, T.N., Maclean, N., and Harnden, D.G.: *Lancet*, **2**, 423, 1959.
- 15) 高井修道, 森田茂豊, 島村昭吾, 足田政博: 札幌医誌, **26**, 184, 1960.
- 16) Ferguson-Smith, M.A., Johnston, A.W., and Handmaker, S.D.: *Lancet*, **2**, 184, 1960.
- 17) Carr, D.H., Barr, M.L., and Plunkett, E.R.: *Can. Med. Assoc. J.*, **84**, 131, 1961.
- 18) Fraccaro, M., Kaijser, K., and Lindsten, J.: *Lancet*, **2**, 899, 1960.
- 19) Froccaro, M., and Lindsten, J.: *Lancet*, **2**, 1303, 1960.
- 20) Kesaree, N., and Woolley, P.V.: *J. Ped.*, **63**, 1099, 1963.
- 21) Böök, J.A., and Santesson, B.: *Lancet*, **1**, 859, 1960.
- 22) Böök, J.A., and Santesson, B.: *Lancet*, **2**, 318, 1961.
- 23) Ohno, S., Kaplan, W.D., and Kinoshita, R.: *Exp. Cell Res.*, **18**, 415, 1959.
- 24) Ohno, S., and Makino, S.: *Lancet*, **1**, 78, 1961.
- 25) Kosin, I.L., and Ishizaki, H.: *Science*, **130**, 43, 1959.
- 26) Lima-De-Faria, A.: *J.B.B.C.*, **6**, 457, 1959.
- 27) Taylor, J.H.: *J.B.B.C.*, **7**, 455, 1960.
- 28) Morishima, A., Grumbach, M.M., and Taylor, J.H.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **48**, 756, 1962.
- 29) German, J.L., III.: *Lancet*, **1**, 744, 1962.
- 30) Giannelli, F.: *Lancet*, **1**, 863, 1963.
- 31) Rowley, J., Muldal, S., Gilbert, C.W., Lajtha, L.G., Lindsten, J., Fraccaro, M., and Kaijser, K.: *Nature*, **197**, 251, 1963.
- 32) Atkins, L., Böök, J.A., Gustavson, K.H., Hansson, O., and Hjelm, M.: *Cytogenetics*, **2**, 208, 1963.
- 33) 大野乾: 総合医学, **21**, 79, 1964.
- 34) Davidson, R.G.: *J. Ped.*, **65**, 765, 1964.
- 35) Lyon, M.F.: *Nature*, **190**, 372, 1961.
- 36) Ohno, S., and Hauschka, T.S.: *Cancer Res.*, **20**, 541, 1960.
- 37) McKusick, V.A.: *Ann. Int. Med.*, **56**, 991, 1962.
- 38) Lyon, M.F.: *Am. J. Human Genet.*, **14**, 135, 1962.
- 39) Beutler, E., Yeh, M., and Fairbanks, V.F.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **48**, 9, 1962.
- 40) Davidson, R.G., Nitowsky, H.M., and Childs, B.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **50**, 481, 1963.
- 41) Beutler, E., and Baluda, M.: *Lancet*, **1**, 189, 1964.
- 42) Emery, A.H.: *Lancet*, **1**, 1126, 1963.
- 43) Pearson, C.M., Fowler, W.M., and Wright, S.W.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **50**, 24, 1963.
- 44) Mann, J.D., Cahan, A., Gelb, A.G., Fisher, N., Hamper, J., Tippet, P., Sanger, R., and Race, R.R.: *Lancet*, **1**, 8, 1962.
- 45) Gorman, J.G., Di Re, J., Treacy, A.M., and Cahan, A.: *J. Lab. & Clin. Med.*, **61**, 642, 1963.
- 46) Reed, T.E., Simpson, N., and Chown, B.: *Lancet*, **2**, 467, 1963.
- 47) Fraccaro, M., Ikkos, D., Lindsten, J., Luft, R., and Kaijser, K.: *Lancet*, **2**, 1144, 1960.
- 48) Blank, C.E., Gordon, R.R., and Bishop, A.: *Lancet*, **1**, 947, 1961.
- 49) Lindsten, J.: *Lancet*, **1**, 1228, 1961.
- 50) Jacobs, P.A., Harnden, D.G., Buckton, K.E., Court Brown, W.M., King, M.J., McBride, J.A., MacGregor, T.N., and Maclean, N.: *Lancet*, **1**, 1183, 1961.
- 51) Hamerton, J.L., Jagiello, G.M., and Kirman, B.H.: *Brit. Med. J.*, **1**, 220, 1962.
- 52) Muldal, S., Gilbert, C.W., Lajtha, L.G., Lindsten, J., Rowley, J., and Fraccaro, M.: *Lancet*, **1**, 861, 1963.
- 53) Sparkes, R.S., and Motulsky, A.G.: *Lancet*, **1**, 947, 1963.
- 54) Gartler, S.M., and Sparkes, R.S.: *Lancet*, **2**, 411, 1963.
- 55) Stewart, J.S.S.: *Lancet*, **2**, 104, 1961.
- 56) Stewart, J.S.S.: *Lancet*, **2**, 317, 1961.
- 57) Stewart, J.S.S.: *Lancet*, **2**, 1269, 1962.
- 58) Guard, H.R.: *Amer. J. Clin. Path.*, **32**, 145, 1959.
- 59) 中川完二: 通信医学, **13**, 1, 1961.
- 60) 金井三郎: 日泌尿会誌, **49**, 187, 1958.
- 61) Sanderson, A.R., and Stewart, J.S.S.: *Brit. Med. J.*, **2**, 1065, 1961.
- 62) Lennox, B.: *Stain Technol.*, **31**, 167, 1956.
- 63) Eskelund, V.: *Acta endocr.*, **23**, 246, 1956.
- 64) Greenblatt, R.B., and Manautou, J.M.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, **74**, 629, 1957.
- 65) Klinger, H.P., and Ludwig, K.S.: *Stain Technol.*, **32**, 235, 1957.

- 66) 熊切俊太郎：臨婦産，10，741，1956.
- 67) 佐藤英吾，片山健：通信医学，9，172，1957.
- 68) 安達正純：産婦の世界，9，528，1957.
- 69) 落合京一郎：最新医学，13，1751，1958.
- 70) 黒川藤：日産婦誌，10，1575，1958.
- 71) 安藤畫一：産と婦，23，407，1956.
- 72) 児玉正道：日不妊会誌，3，162，1958.
- 73) 鈴木雅洲，天野保二：日医新報，1678，19，1956.
- 74) 松永武三：日不妊会誌，6，138，1961.
- 75) Thiriez, H.: 79) より引用.
- 76) 鈴木雅洲，矢島高明：産婦人科の実際，5，518，1956.
- 77) 松永武三，古山順一：日不妊会誌，10，91，1965.
- 78) Marberger, E., Boccabella, R.A., and Nelson, W.O.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Metab., 89，488，1955.
- 79) Barr, M.L.: in Intersexuality (edited by Overzier, C.), p48, London, 1963.
- 80) Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W. J., Battips, D.M., and Hungerford, D.A.: Exp. Cell Res., 20，613，1960.
- 81) Pasqualini, R.Q., Vidal, G., and Bur, G.E.: Lancet, 2，164，1957.
- 82) 高井修道：日医新報，1957，21，1961.
- 83) Ferguson-Smith, M.A.: Lancet, 1，928，1958.
- 84) Prader, A., Schneider, J., Francés, J.M., and Züblin, W.: Lancet, 1，968，1958.
- 85) Ferguson-Smith, M.A.: Lancet, 1，219，1959.
- 86) Barr, M.L., Shaver, E.L., Carr, D.H., Plunkett, E.R.: J. Ment. Def. Res., 4，89，1960.
- 87) Cornwell, J.G.: 94) より引用.
- 88) De la Chapelle, A., and Hortling, H.: Nord. Med., 63，256，1960.
- 89) Ferguson-Smith, M.A.: 94) より引用.
- 90) Mosier, H.D., Scott, L.W., and Cotter, L.H.: Pediatrics, 25，291，1960.
- 91) Shapiro, A., and Ridler, M.A.C.: J. Ment. Def. Res., 4，48，1960.
- 92) Breakey, W.R.: J. Anat., 95，618，1961.
- 93) Carr, D.H., Barr, M.L., and Plunkett, E.R.: Can. Med. Assoc. J., 84，873，1961.
- 94) Israelsohn, W.J., and Taylor, A.I.: Brit. Med. J., 1，633，1961.
- 95) Maclean, N., Mitchell, J.M., Harnden, D.G., Williams, J., Jacobs, P.A., Buckton, K.A., Baikie, A.G., Court Brown, W.M., McBride, J.A., Strong, J.A., Close, H.G., and Jones, D.C.: Lancet, 1，293，1962.
- 96) Fraser, J.H., Campbell, J., MacGillivray, R. C., Boyd, E., and Lennox, B.: Lancet, 2，626，1960.
- 97) Johnston, A.W., Ferguson-Smith, M.A., Handmaker, S.D., Jones, H.W., and Jones, G.S.: Brit. Med. J., 2，1046，1961.
- 98) Breg, W.R., Cornwell, J.G., and Miller, O. J.: Am. J. Dis. Child., 104，534，1962.
- 99) Day R.W., Larson, W., and Wright, S.W.: J. Ped., 64，24，1964.
- 100) Moore, K.L.: Lancet, 1，217，1959.
- 101) Bergemann, E.: Schweiz. Med. Wschr., 10，292，1961.
- 102) Maclean, N., Harnden, D.G., and Court Brown, W.M.: Lancet, 2，406，1961.
- 103) Maclean, N., Harnden, D.G., Court Brown, W.M., Bond, J., Mantle, D.J.: Lancet, 1，286，1964.
- 104) Jacobs, P.A., and Strong, J.A.: Nature, 183，302，1959.
- 105) Takai, S., Morita, T., Shimamura, S., and Tonomura, A.: J. Urol., 88，533，1962.
- 106) 高井修道，佐々木恒臣，疋田政博：日泌尿会誌，56，616，1965.
- 107) Takagi, N., Makino, S., Takai, S., and Hiki-ta, M.: Proc. Jap. Acad., 41，175，1965.
- 108) Ford, C.E., Jacobs, P.A., and Lajtha, L.G.: Nature, 181，1565，1958.
- 109) 松島早苗：ホと臨，10，169，1962.
- 110) 神戸川明：昭和医誌，20（6），1，1960.
- 111) 神戸川明：ホと臨，11，189，1963.
- 112) 神戸川明：日本内分泌誌，38，807，1961.
- 113) Penrose, L.S.: Ferguson-Smith, M.A., A.M. A. Arch. Int. Med., 105，627，1960. より引用.
- 114) Ferguson-Smith, M.A., Mack, W.S., Ellis, P. A., Dickson, M., Sanger, R., and Race, R.R.: Lancet, 1，46，1964.
- 115) Mellman, W.J., Klevit, H.D., Yakovac, W. C., Moorhead, P.S., and Saksela, E.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 23，1090，1963.
- 116) Leon, N., Epps, D.R., Beçak, M.L., and Beçak, W.: Lancet, 2，880，1961.
- 117) Leon, N., Ferrari, I., and Bottura, C.: Lancet, 2，319，1960.
- 118) Makino, S., Tonomura, A., Takai, S., and Matsunaga, E.: Proc. Jap. Acad., 36，664，1960.
- 119) Bloise, W., De Assis, L.M., Bottura, C., Ferrari, I.: Lancet, 2，1059，1960.
- 120) Atkins, L., and Engel, E.: Lancet, 2，20，1962.
- 121) Bottura, C., and Ferrari, I.: Brit. Med. J., 2，1100，1962.
- 122) Harnden, D.G., and Armstrong, C.N.: Brit. Med. J., 2，1287，1959.
- 123) De Assis, L.M., Epps, D.R., and Bottura, C.:

- Lancet, **2**, 129, 1960.
- 124) Ferguson-Smith, M.A., Johnston, A.W., and Weinberg, A.: Lancet, **2**, 126, 1960.
 - 125) Hungerford, D.A., Donnelly, A.G., Nowell, P.C., and Beck, S.: Am. J. Human Genet., **11**, 215, 1959.
 - 126) Gordon, R.R., O'Gorman, F.J.P., Dewhurst, C.J., and Blank C.E.: Lancet, **2**, 736, 1960.
 - 127) Oikawa, K., and Blizzard, R.M.: New Engl. J. Med., **264**, 1009, 1961.
 - 128) Shah, P.N., Naik, S.N., Mahajan, D.K., Paymaster, J.C., Dave, M.J., and Tiwari, R.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **21**, 727, 1961.
 - 129) Miller, O.J.: Fertility & Sterility, **13**, 93, 1962.
 - 130) Bregman, R.U., Bregman, E.T., Cushner, G. B., and Woods, F.M.: J. Urol., **89**, 475, 1963.
 - 131) de la Chapelle, A., Hortling, H., Niemi, M., and Wennström, J.: Acta Med. Scand., **175** (suppl. 412), 25, 1964.
 - 132) Sohval, A.R.: Physiol. Rev., **43**, 306, 1963.
 - 133) 牧野佐二郎: 人類の染色体, 紀伊国屋書店, 1963.
 - 134) Solomon, I.L., Hamm, C.W., and Green, O. C.: New Engl. J. Med., **271**, 586, 1964.
 - 135) Lamy, M., De Glouchy, J., Frezal, J., Josso, N., and Feintuch, G.: 132) より引用.
 - 136) Jost, A.: Recent Prog. Hormone Res., **8**, 379, 1953.
 - 137) 島村昭吾: 札幌医誌, **24**, 150, 1963.
 - 138) Melicow, M.M., and Uson, A.C.: J. Urol., **91**, 402, 1964.
 - 139) De la Chapelle, A., and Hortling, H.: Acta endocri., **44**, 165, 1963.
 - 140) Gray, J.: Lancet, **1**, 722, 1961.
 - 141) Conen, P.E., Erkman, B., and Jeffs, R.D.: J. Urol., **91**, 595, 1964.
 - 142) Ford, C.E., Polani, P.E., Briggs, J.H., and Bishop, P.M.F.: Nature, **183**, 1030, 1959.
 - 143) Barr, M.L., Shaver, E.L., Carr, D.H., and Plunkett, E.R.: J. Ment. Def. Res., **3**, 78, 1959.
 - 144) Barr, M.L., Carr, D.H., Morishima, A., and Grumbach, M.M.: J. Ment. Def. Res., **6**, 65, 1962.
 - 145) Crawford, M. d'A.: Ann. hum. Genet., **25**, 153, 1961.
 - 146) Lamy, M., Aussanne, M., de Grouchy, J., and Lalande, J.: Sem. Hôp., Ann. Péd., **39**, 167, 1963.
 - 147) Anders, G., Prader, A., Hauschteck, E., Schäfer, K., Siebenmann, R.E., and Heller, R.: Helv. Paediat. Acta, **15**, 515, 1960.
 - 148) Stewart, J.S.S., Mack, W.S., Govan, A.D.T., Ferguson-Smith, M.A., and Lennox, B.: Quort. J. Med., **28**, 561, 1959.
 - 149) Siebenmann, R. and Prader, A.: Schweiz. Med. Wschr., **88**, 607, 1958.
 - 150) Lawrence, R., and Yuceoglu, A.M.: Am. J. Dis. Child., **101**, 635, 1961.
 - 151) De la Balze, F.A., Arrillaga, F.C., Irazu, J., and Mancini, R.E.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **12**, 1426, 1952.
 - 152) Bunge, R.G., and Bradbury, J.T.: J. Urol., **76**, 758, 1956.
 - 153) Raboch, J.: J. Clin. Endocr., **17**, 1429, 1957.
 - 154) Raboch, J. and Bleha, O.: Endokrinologie, **39**, 203, 1960.
 - 155) Johnsen, S.G.: Acta endocr., Suppl. **90**, 99, 1964.
 - 156) Slaunwhite, W.R., Staubits, W.J., Jackson, J.F., and Koepf, G.F.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **22**, 989, 1963.
 - 157) Giorgi, E.P., and Sommerville, I.F.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **23**, 197, 1963.
 - 158) Raboch, J.: Fertility & Sterility, **15**, 331, 1964.
 - 159) Paulsen, C.A., de Souza, A., Yoshizumi, T., and Lewis, B.M.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **24**, 1182, 1964.
 - 160) Nelson, W.O., and Heller, C.G.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **5**, 13, 1945.

(昭和40年11月17日受付)