

A BUCCAL SMEAR SURVEY FOR SEX CHROMATIN ABERRATION
IN HIROSHIMA HIGH SCHOOL STUDENTS

広島市中・高校生徒の口腔粘膜塗抹検査による
性染色質異常についての調査

YOSHIAKI OMORI, M.D.

大森義昭

LEWIS B. MORROW, M.D.

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

KENNETH G. JOHNSON, M.D.

TETSUO MAEDA, D.D.S.

前田哲雄

TETSUO SHIBUKAWA, D.D.S.

波川哲夫

KENKICHI TAKAKI, D.D.S.

高木健吉



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

A BUCCAL SMEAR SURVEY FOR SEX CHROMATIN ABERRATION IN HIROSHIMA HIGH SCHOOL STUDENTS

広島市中・高校生徒の口腔粘膜塗抹検査による
性染色質異常についての調査

YOSHIAKI OMORI, M.D. ¹	大森義昭
LEWIS B. MORROW, M.D. ^{1,†}	
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. ²	石丸寅之助
KENNETH G. JOHNSON, M.D. ¹	
TETSUO MAEDA, D.D.S. ³	前田哲雄
TETSUO SHIBUKAWA, D.D.S. ³	渋谷哲夫
KENKICHI TAKAKI, D.D.S. ³	高木健吉

Approved 承認 18 November 1965



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

ABCC Departments of Medicine¹ and Statistics,² and Hiroshima City Dental Association³

ABCC 臨床部¹ および統計部,² ならびに広島市歯科医師会³

† Surgeon, U.S. Public Health Service, Division of Radiological Health, Research Branch, assigned to ABCC
米 国 公 衆 衛 生 局 放 射 線 保 健 部 研 究 部 門 所 属 医 師 で ABCC へ 派 遣

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors express their gratitude to the staff members of the seven high schools concerned; Hiroshima City Dental Association; Dr. Richard E. Slavin, Department of Pathology, ABCC; Professor Sunao Wada, Hiroshima University School of Medicine; and also to Dr. Michael A. Bender, Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, for his instructive advice in conducting the study program, and to Dr. Arthur Bloom, Senior Cytogeneticist, ABCC, Hiroshima for his thoughtful criticism of this report.

著者らは本調査実施にあたって協力された広島市の7つの中・高等学校の教職員，広島市歯科医師会，ABCC病理部 Dr. Richard E. Slavin，および広島大学医学部和田直教授に対して感謝する。また，本調査計画実施に際し有益な助言をいただいた Oak Ridge National Laboratory 生物学部の Dr. Michael A. Bender と，本報告書作成にあたり有益なご批評をいただいた広島 ABCC 細胞遺伝学主任 Dr. Arthur Bloom に深く謝意を表す。

CONTENTS
目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 資料および方法	1
Results 結果	3
Discussion 考察	7
Summary 総括	9
References 参考文献	9

TABLES 表

1. Subjects by sex and date of birth 対象者の性および生年月日別分布	2
2. Smears by percentage of Barr bodies in 100 cells 塗抹標本の細胞100個当たりの Barr 体百分率別分布	3
3. Chromosomal analysis of blood and buccal smear sex chromatin 血液および口腔粘膜塗抹標本による性染色質の染色体検査	4

FIGURES 図

1. Karyotype of chromosome in Case 2 例2における染色体の核型	5
2. The difference between Case 1 (a) with gynecomastia, eunuchoidism and female stature, and Case 2 (b) without apparent physical abnormalities 女性型乳房, 宦官症と女性的体格を有する例1(a)と身体的異常がみられない例2(b)との差異	6

A BUCCAL SMEAR SURVEY FOR SEX CHROMATIN ABERRATION IN HIROSHIMA HIGH SCHOOL STUDENTS

広島市中・高校生徒の口腔粘膜塗抹検査による
性染色質異常についての調査

INTRODUCTION

Congenital errors in human sex development have been extensively studied by means of 'sex chromatin' analysis,¹⁻⁷ since Barr⁸ described the sex differentiating body in the female cat neuron in 1949. Sex chromatin aberrations were clinically and epidemiologically observed in association with various chromosome abnormalities such as XO, XXX, XXXX, XXXXX, XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY and variations of these syndromes in mosaics.⁹

Most of the reports concerning sex chromatin aberrations in the literature to date have been based on studies of patients in institutions, particularly newborn babies and mental defectives.⁹ The purpose of the present study is to report a sex chromatin survey on a large group of noninstitutionalized individuals from a population of apparently healthy high school students at Hiroshima, Japan and to report some unusual clinical features in the three detected cases of Klinefelter's syndrome.

MATERIALS AND METHODS

During the period April-May 1963, by a joint effort of the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) and the Hiroshima City Dental Association, buccal smears for Barr-body analysis were obtained on 8192 students who were scheduled for dental screening examinations at two junior and five senior high schools in Hiroshima. Subsequent studies including repeat buccal smear analysis, physical examination and chromosomal analysis were conducted on selected cases at ABCC during 1964-65.

During the scheduled dental screening examination, technicians obtained material from each student by scraping the buccal mucosa with a wood tongue blade. The material was transferred to numbered slides and fixed immediately in 95% alcohol. Smears from 500-1000 students were handled daily in this manner. Distribution of the overall sample by sex and date of birth which included 4798 male and 3394 female students aged between 15-17 years is shown in Table 1.

緒言

人間の先天的性発生異常は、「性染色質」検査¹⁻⁷によって、1949年に Barr⁸ が雌ネコの神経細胞中の性別鑑別体を記載して以来広く研究されている。性染色質異常は、XO, XXX, XXXX, XXXXX, XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY, およびこれらの種々の症候群のモザイク等種々の染色体異常に関連して臨床的および疫学的に観察されている。⁹

性染色質異常に関する従来文献の大部分は、施設に收容されている患者、特に新生児および精神異常者の調査に基づいている。⁹ 本調査の目的は、広島府の明らかに健康な中・高校生という人口集団から選出した、施設に收容されていない多数の人々について、性染色質調査を記述し、また、この調査で発見された3例の Klinefelter 症候群について、若干の異例の臨床的特徴を記述することにある。

資料および方法

1963年4月・5月の2か月間に、原爆傷害調査委員会 (ABCC) と広島市歯科医師会との共同研究計画として、広島府の2つの中学校および5つの高等学校において歯科の集団検診を受診した8192人の生徒から、Barr 体検査のため口腔粘膜塗抹標本を作成した。その後、選択された対象者について、あらためて口腔粘膜塗抹標本を作成し、診察および染色体検査等を1964年から1965年にかけて ABCC で行なった。

歯科集団検診時に、技術員が木製の舌圧子を用いて、各生徒から口腔粘膜を擦過して標本を作成した。採取した口腔粘膜は番号を表示したスライドに移され、直ちに95%アルコール中に固定された。1日に、500-1000人の生徒について標本を作成し染色した。15歳から17歳までの男子生徒4798人、女子生徒3394人からなる全対象者の性・生年月別の分布を表1に示した。

Groups of 120 slides were simultaneously stained by the thionine method of Klinger and Ludwig¹⁰ within 48 hours after collection. Metal slide racks were used which allowed facile celloidin-coating and deacidification. The pH of the thionine solution was maintained at 5.7 ± 0.2 . The degree of staining was controlled visually. Usually it was necessary to destain with serial alcohol dilutions until an azure color was grossly visible on the slides.

The slides were read by nine medical students from Hiroshima Medical School and two ABCC laboratory technicians. Rechecks were made for 1303 of the 8192 slides by another laboratory technician and authors with experience in the technique. The readers were not aware of the sex of the individual.

口腔粘膜採取後48時間以内に、スライド120枚ずつを同時に Klinger-Ludwig 氏のサイオニン染色法¹⁰により染色した。セロイジン被膜の形成および脱塩酸を容易にするために、金属製のスライド枠を使用した。サイオニン溶液の pH は 5.7 ± 0.2 に維持した。染色の程度は肉眼で調整した。一般に、スライド上に肉眼でわずかにアズール色が見えるようになるまで、アルコール希釈溶液によって脱色することが必要であった。

スライドの判読は、9名の広大医学部学生と ABCC 臨床検査部技術員2名で行なった。8192枚のスライドのうち1303枚について、他の臨床検査部技術員および著者らのうちこの検査に経験のある者が再検査を行なった。性染色質有無の判定者には被検者の性別は知らせなかった。

TABLE 1 SUBJECTS BY SEX AND DATE OF BIRTH

表1 対象者の性および生年月日別分布

Date of Birth 生年月日	Male 男	Female 女	Total 計
-March 1946	451	451	902
April 1946-March 1947	1571	1011	2582
April 1947-March 1948	1732	1150	2882
April 1948	1031	776	1807
Unknown 不明	13	6	19
Total 計	4798	3394	8192

Only the classical marginal sex chromatin bodies were read in order to avoid confusion with other morphological varieties¹¹ and to allow reading of many slides in a relatively short time. The typical Barr body was defined as attached to the nuclear membrane, deep blue in color and sharply contrasted against the lightly-colored particulate chromatin of the vesicular nucleus. All pyknotic, prepyknotic, or folded nuclei were not counted because of indefinite contrast against the nuclear structure. In well prepared slides the Barr body was readily apparent by quick scanning under high dry magnification.

For each slide, the nuclei containing typical Barr bodies were noted and expressed as percentage per 100 nuclei counted. All females with Barr body readings of less than 10% and all males with readings of more than 3% were considered abnormal.

染色質のまぎらわしい種々の形態学的異常¹¹との混同を避けるために、また、比較的限られた時間内に多くのスライドを判読するために、細胞核辺縁に認められる典型的な性染色質のみを考慮した。典型的な Barr 体は核膜に付着しており、濃青色で、小水泡状の核の薄色粒子状の染色質と明らかな対照をなすものと定義した。濃縮核、前濃縮核あるいは折り重ねられた核は、すべて核構造に対する対照が不明瞭なので数えなかった。よく処理されたスライドでは、Barr 体は顕微鏡の油浸拡大法を使用せずに、高倍率拡大のもとで容易に判別することが可能であった。

各スライドについて、典型的な Barr 体を含む核の数を数え、核100個当たりの百分率で表わした。Barr 体が10%以下と認められた女子および3%以上認められた男子を異常とみなした。

RESULTS

Of the 8192 buccal smears taken, approximately 13%(1051) were lost to the study because of unsatisfactory staining, breakage, or actual loss. Thus, preparations from 7141 students (4481 males, 2660 females) were deemed acceptable.

From this first screening, 26 preparations were interpreted as abnormal. Some of these putatively abnormal slides were difficult to interpret because of poor staining, and, in any case, further detailed confirmation was required on the others. Repeat buccal smear preparations were later obtained for 21 of these 26 students. At least five buccal smears were obtained from each student on this subsequent screening, while only one buccal smear per case was available in the initial screening. The remaining five were not obtained because of refusal to cooperate (one male and three females) and death due to malignant neoplasm of the spine (one female).

In the repeat buccal smear examinations, all 16 females had over 13% sex chromatin, although their Barr body readings had varied from 0% to 9% in the initial screening. On the other hand, two reexamined males had 1% sex chromatin, showing no appreciable difference from 4% sex chromatin observed in the initial screening. Thus, reexamination ruled out 18 of the suspected 21 students, their buccal smear analyses being unequivocally normal. Independently performed physical examinations were also within normal limits.

The remaining three students, all males, were found to have abnormal sex chromatin bodies in excess of 10% in both the initial and repeated preparations. However, a chromatin negative or a case with more than one chromatin body was not detected in 2660 female students (Table 2).

結果

採取した8192の口腔粘膜塗抹標本のうち約13%(1051)は、染色不良、破損あるいは実際に紛失したために調査に使用できなかった。したがって、7141人(男4481人、女2660人)から得た標本を使用可能と判断した。

この最初のスクリーニング検査で、26の標本が異常と判定された。これらの異常と推定されたスライドのうち幾つかは染色不良のため確実な判定が困難であり、いずれにしても詳しく確認することが必要であった。その後、これら26名の生徒のうち21名について再び口腔粘膜塗抹標本を採取することができた。最初のスクリーニング検査では1人につき1個の標本しか入手できなかったが、再検査時には各生徒から最低5個の標本を入手した。残り5名については、協力拒否(男1、女3)および脊椎の悪性腫瘍(女1)で死亡したため入手できなかった。

これらの生徒についての最初のスクリーニング検査では、女子における Barr 体は0-9%の範囲内であったが、再検査では16名全員が13%以上の性染色質を示した。これに対して、再検査を受けた2名の男子は1%の性染色質を示し、最初のスクリーニング検査における4%と大きな差異はなかった。したがって、著者らが行なった再検査では、疑わしいと思われた21名の生徒のうち18名の口腔粘膜塗抹標本の検査結果は明らかに正常でなんらの異常もなかったことが判明した。もちろん同時に行なわれた身体検査も正常範囲内であった。

残り3名の生徒は全員男子で、第1回および第2回の検査とも性染色質は10%以上陽性で異常を認めた。しかし、表2に示したとおり、2660人の女子全員において、染色質陰性あるいは染色質を1個以上もった例は認められなかった。

TABLE 2 SMEARS BY PERCENTAGE OF BARR BODIES IN 100 CELLS
表2 塗抹標本の細胞100個当たりの Barr 体百分率別分布

Sex 性	Percentage of Barr Bodies Barr 体の百分率			Satisfactory Slides 完全なスライド	Unsatisfactory or Not Identified Slides 不完全または不明の スライド	Total 計
	0-3	4-9	10-			
Male 男	4478	0	3	4481	317	4798
Female 女	0	0	2660	2660	734	3394

Cytogenetic analysis revealed in each of these three students 47/XXY karyotype. None of the three revealed complex combinations of X and Y or varied mosaics (Table 3 and Figure 1). Brief reports of these three cases of Klinefelter's syndrome follow:

細胞遺伝学的検査により、これら3名の生徒はおのおの47/XXY核型を有することが判明した。3名のうち1例もXおよびYの複雑な組み合わせあるいはモザイクの変型は認められなかった(表3および図1)。Klinefelter 症候群を有するこれら3例についての簡単な報告を次に記す。

TABLE 3 CHROMOSOMAL ANALYSIS OF BLOOD AND BUCCAL SMEAR SEX CHROMATIN
表3 血液および口腔粘膜塗抹標本による性染色質の染色体検査

Case 症例	Chromosome Number 染色体数						Karyotype 核型	Marginal Barr Bodies 辺縁 Barr 体 %
	44	45	46	47	48	Unknown Counted 不明 算定		
	Cells 細胞							
1	0	0	0	43	0	7 50	XXY	16
2	0	0	1	44	0	5 50	XXY	29
3	0	0	2	47	1	0 50	XXY	13

Case 1 AY A 16-year-old Japanese male without mental retardation. His height was 163.6 cm and he weighed 62.2 kg. He was obese and short-necked with sparse axillary hair and long extremities. Typical features of Klinefelter's syndrome included gynecomastia, small testes and minimal eunuchoidism (Figure 2a). Sexual relation has not been experienced. Sixteen sex chromatin bodies were counted in 100 nuclei. Urinary 17-ketosteroid excretion was 5.7 mg in 24 hours-controls, 7.5-18.5 mg/day. The follicular stimulating hormone (FSH) level was negative at both the 5 and 80 mouse unit level, and below the control range (positive at 5, negative at the 80 mouse unit level) (MF [redacted]).

Case 2 AN A 17-year-old Japanese male of normal intelligence. His height was 172 cm and weight 51 kg. He looked quite normal except for being thin and somewhat tall with a long neck and sparse axillary hair. Both testes were questionably minimally small but were not firm (Figure 2b). Sexual relation has not been experienced. A roentgenogram revealed the middle phalanx of the left fifth digit to be short. Buccal smears demonstrated 29% sex chromatin. The patient did not return for urinary 17-ketosteroid and FSH studies (MF [redacted]).

Case 3 SH A 16-year-old Japanese male without any mental defect. His height was 167.6 cm and weight 53 kg. Sexual relation has not been experienced. Physical findings were identical to Case 2 without clinical features of Klinefelter's syndrome. The middle phalanx of the left fifth digit was short by roentgenogram. Barr bodies were found in 13% of the cells in the buccal smears. The urinary 17-ketosteroid excretion was 7.1 mg in 24 hours. FSH was positive at 5 mouse units and negative at 80 mouse units (MF [redacted]).

例1 A. Y. は16歳の日本人男子で、知能の遅滞は認められない。身長163.6 cm, 体重62.2 kg. 肥満しており首が短かく腋毛は薄く四肢は長い。女性型乳房、睾丸萎縮および軽度の類宦官症等の典型的Klinefelter 症候群を認めた(図2 a)。性交は体験されていない。核100個につき16個の性染色質が検出された。24時間尿中17ケトステロイドは5.7 mgであった(正常値は1日当たり7.5-18.5 mg)。卵胞刺激ホルモン(FSH)は5マウス単位および80マウス単位のいずれにおいても陰性で、正常範囲以下であった(正常値は5マウス単位で陽性、80マウス単位で陰性)(基本名簿番号 [redacted])。

例2 A. N. は17歳の日本人男子で知能は正常。身長172 cm, 体重51 kg. 痩身でやや背が高く首が長く、腋毛が薄いことを除けば、全く正常のようにみえる。両側の睾丸はわずかに小さいように思われたが固くはなかった(図2 b)。性交は体験されていない。X線検査の結果、左手第5指の中節骨が短いことが認められた。口腔粘膜塗抹検査の結果29%の性染色質を認めた。患者は尿中17ケトステロイド検査および卵胞刺激ホルモン検査を拒否した(基本名簿番号 [redacted])。

例3 S. H. は16歳の日本人男子で、知的欠陥はない。身長167.6 cm, 体重53 kg. 性交は体験されていない。診察所見は例2と同じでKlinefelter 症候群の臨床的特徴は認めなかった。X線検査では左手第5指の中節骨が短いことを認めた。口腔粘膜塗抹検査の結果、13%の細胞にBarr体が認められた。24時間尿中ケトステロイドは7.1 mgであった。卵胞刺激ホルモンは5マウス単位で陽性、80マウス単位で陰性であった(基本名簿番号 [redacted])。

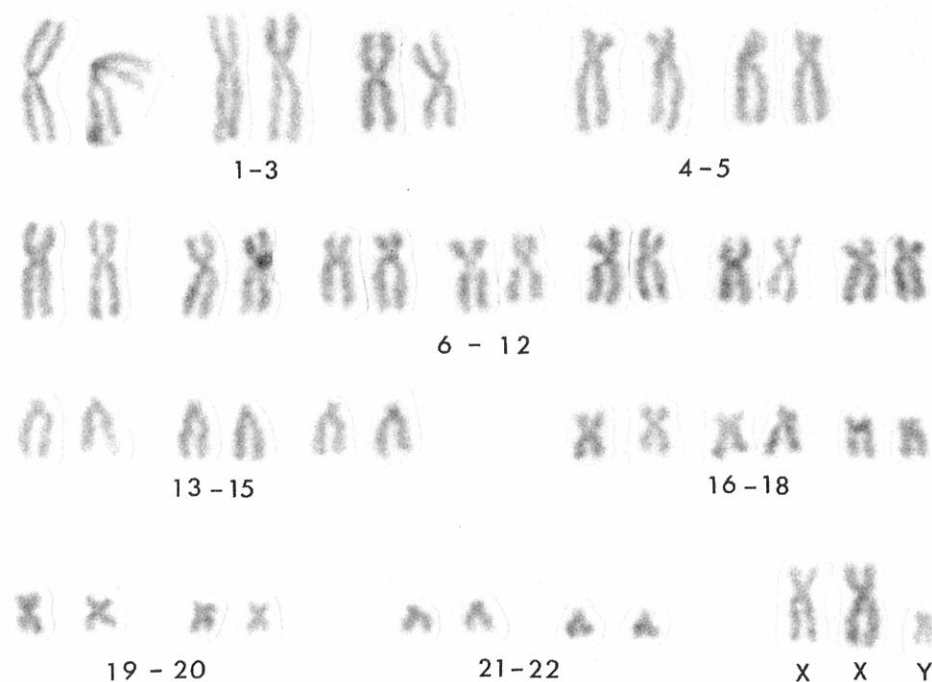


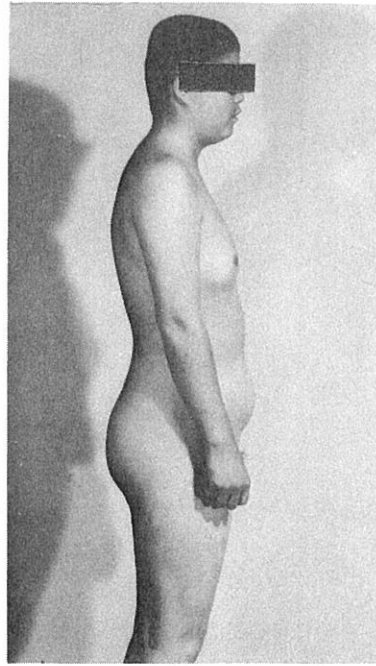
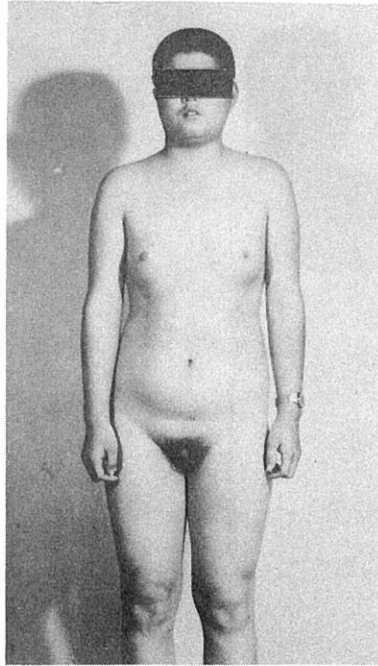
Figure 1 Karyotype of Chromosome in Case 2. Case 1 and Case 3 had similar karyotypes.
 図1 例2における染色体の核型. 例1と例3は同一の核型

Although it has been reported that Klinefelter's syndrome is often associated with mental retardation,¹² interviews with these students and their teachers as well as examination of their scholastic records established that none of the three were mentally retarded.

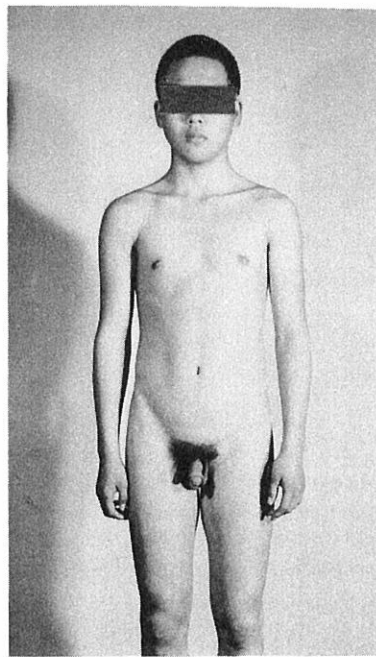
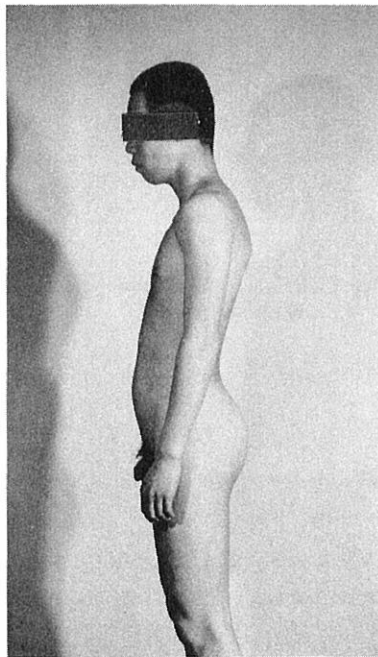
A recent reports described reduction in body hair, axillary hair and pubic hair among 9 out of 10 males with XXYY karyotypes.¹³ Similarly in each of the three XXY cases reported here, reduction in growth of axillary hair was observed. This would indicate the advisability of paying greater attention to hair growth in the clinical detection of Klinefelter's syndrome.

Klinefelter 症候群はしばしば知能遅滞と関連していることが報告されているが,¹² これらの生徒や担任教師との面接および学籍簿の調査などにより3人のいずれにも知能の遅滞のないことが立証された。

最近の報告でXXYY核型を有する男子10人中9人までに、体毛、腋毛および恥毛の減少が認められた。¹³ ここに報告した3人にも同様に腋毛が少なかった。このことは、Klinefelter 症候群を臨床的に探究する場合、この要素にもっと注意を払ってもよいのではないかと示唆するものである。



CASE 症例 1



CASE 症例 2

Figure 2 Note the difference between Case 1 with gynecomastia, eunuchoidism and female stature, and Case 2 without apparent physical abnormalities.

図2 女性型乳房，宦官症と女性的体格を有する症例1と身体的異常がみられない症例2との差異を注目すること。

It is interesting that Cases 2 and 3 had minimally small and soft testes, a finding contrary to the usual finding in Klinefelter's syndrome of small and firm testes with aspermatogenesis attributed to seminiferous tubular hyalinization.¹⁴ Recently histologic evidences of active spermatogenesis coexistent with aspermatogenesis in the testes have been observed in chromatin-positive Klinefelter's syndrome with chromosomal mosaicism of 46/XY, 48/XXXY and 46/XY, 47/XXY and with a pure karyotype of 47/XXY.¹⁵ If these areas of spermatogenesis were large, the testes might well be of subnormal size. Unfortunately, in Case 2 and Case 3 whose testes were soft and minimally small, testicular biopsies were not available to give a positive support to this hypothesis. Repeat hormone assays were not made for confirming the high urinary gonadotropine reported in Klinefelter's syndrome by Giorgi.¹⁶

It is noteworthy that all three mothers were less than 30 years of age at the time of gestation—Case 1: Father 38, Mother 29. Case 2: Father 41, Mother 28, and Case 3: Father 29, Mother 23. This is contradictory to the reports of Penrose¹⁷ and Takai et al¹⁸ in which the paternal ages were over 40 and maternal ages over 34 years, suggesting a possible relationship of older parental age with nondysjunction of a sex chromosome in Klinefelter's syndrome.

DISCUSSION

The prevalence rate of chromatin negative female (XO) is only 0.03% in newborn females, in combining the figures of three surveys by Maclean et al,¹ Moore,² and Bergemann.³ Maclean et al¹ described four abnormal females (XXX) with two sex chromatin bodies in 3000 females. Less than 20% of Turner's syndrome are chromatin positive.^{19,20} Neither of these syndromes was detected in the present survey.

On the other hand, the majority of Klinefelter's syndrome is chromatin positive and is rarely reported as negative.⁹ The latter case probably represents deranged sex differentiation during embryonal development.²⁰ The source of most of the information on sex chromatin-positive males comes from patients in institutions for the mentally retarded. The reported prevalence rate has varied from 0.4%⁴ to 2.4%.⁵ In juvenile delinquents, 0.15% has been reported.⁶ In newborn males the prevalence rate is about 0.3%¹ which is similar to the 0.2% among males not in institutions.⁷

Klinefelter 症候群では通常睾丸が小さくかつ硬く、細精管の硝子化による精子形成不能が認められるが、¹⁴ これに反して例2および例3において睾丸がわずかに小さくかつ軟らかであったことは興味深い問題である。睾丸に精子形成と精子形成欠如が共存しているという組織的所見が、最近46/XY, 48/XXXY, および46/XY, 47/XXYの染色体モザイクおよび、純粹の47/XXYの核型もし、精子形成の領域が広い場合、睾丸の大きさはほぼ正常に近いものでありうるかもしれない。例2および例3では睾丸が軟らかくわずかに小さい。この仮説を立証するために睾丸生検ができなかったのは残念であった。Giorgi¹⁶によれば、Klinefelter 症候群においては尿中ゴナドトロピン値は高いが、これを確認するホルモン再検査を行なうことはできなかった。

3人の母親の妊娠時の年齢が30歳以下であったことは注目に値する。すなわち、例1では父親38歳、母親29歳、例2では父親41歳、母親28歳、例3では父親29歳、母親23歳であった。これは、父親の年齢が40歳以上、母親の年齢が34歳以上であったので、Klinefelter 症候群における性染色体の不分離現象と両親の高年齢との間に関係があるかと示唆した Penrose¹⁷ および高井ら¹⁸の報告と矛盾する。

考 察

女子における性染色質陰性(XO)の頻度は、Macleanら、¹ Moor,² および Bergemann³による3つの調査の数字を平均すると、新生児においてわずか0.03%である。Macleanら¹は、3000人の女子のうち4人に、性染色質が2個(XXX)という異常を認めたと述べている。Turner 症候群を有する者のうち、性染色質陽性は20%以下である。^{19,20} この調査においてはこれらの症候のいずれも認めなかった。

一方、Klinefelter 症候群の大部分は性染色質陽性であり、性染色質陰性の Klinefelter 症候群はごく少数で、⁹ おそらく胎生期の性分化異常を表わしていると思われる。²⁰ 性染色質陽性の男子の報告例のほとんどは、知能遅滞のために施設に収容されている者に関するものである。その頻度は0.4%⁴から2.4%⁵に至ると報告されている。少年犯罪者では0.15%であるという。⁶ 一方男子新生児における頻度は約0.3%¹で、施設に収容されていない成人男子における頻度は0.2%⁷に近い。

The prevalence rates of Klinefelter's syndrome and Turner's syndrome in Japan are reported to be similar to those in Western countries.²¹ The prevalence rates of 0.07% of chromatin-positive male students and 0% of chromatin-negative females detected in the present survey (male 3/4481; female 0/2660) are far lower than those reported elsewhere. This may be a reflection of many factors, such as small sample size, bias of undetected abnormal cases because of unsatisfactory and unavailable smears, undetected chromatin aberrations due to false readings, and possible exclusion of chromatin abnormal individuals from the sample because of the selectivity and competitiveness of secondary education in Japan. Schooling after ninth grade is not compulsory and entrance examinations permit only the brighter and healthy students to attend, although the strictness of selection varies greatly at different schools. Thus, the low prevalence rate of Klinefelter's syndrome in males in this survey is probably ascribable to the exclusion from high school of some individuals with this syndrome who have low intelligence quotients.

However, exclusion of females from admittance for similar reasons is less likely. Female XO individuals tend to be of normal intelligence and usually do attain high school status, although this would not apply for XXX females who usually display mental retardation.⁹ The failure to demonstrate less than 10% Barr bodies in any female student in this survey is probably related to errors in the initial screening.

One of the three abnormal males in this survey had typical features of Klinefelter's syndrome, but the other two males had so few physical findings that they would not have been clinically detected without sex chromatin or sex chromosome studies. Paulsen et al,⁷ in a mass sex chromatin study on noninstitutionalized males, detected a case with normal physical findings except for atrophy of the right testis due to mumps orchitis. To derive a more precise estimate of the prevalence of congenital error in sex development in noninstitutionalized subjects, it would be worthwhile to combine sex chromatin analysis with physical examination. If sex chromatin tests were confined to only clinically abnormal subjects, there would be a greater probability of missing abnormal cases of sex development without apparent physical abnormalities.

None of these three reported propositi were conceived by parents exposed to the atomic bomb at Hiroshima, Japan in 1945. Since the present sample is not a representative population of Hiroshima, these data neither support nor deny the possibility of chromosomal sex abnormalities in the offspring of exposed parents.

日本における Klinefelter 症候群および Turner 症候群の頻度は西欧諸国のそれに近似していると報告されている。²¹ 本調査では、男子の染色陽性の頻度は0.07%、女子の染色質陰性は0% (男子: 3/4481, 女子: 0/2660) で、文献に報告されている値よりはるかに低い。これには多くの要因が作用していると考えられる。すなわち、対象者の数が少ないこと、塗抹標本が不完全、あるいは入手不可能のため異常例が発見できなかったことによる偏り、スライド判定の誤り等々のために性染色質異常が発見できなかったこと、および日本の後期中等教育における入学試験による選択のため対象者から性染色質異常を有する者が除外されていたと思われることなどである。中学校以上の学校教育は義務教育ではなく、入学試験により頭の良い健康な生徒のみが入学を許される。ただし選抜の厳しさは各学校により大きな差がある。以上のとおり、本調査において男子 Klinefelter 症候群の頻度が低かったことは、一つにはこの症候を有する者の中には、知能指数が低いために高等学校に入学を許可されなかった者がいるという事実に起因しているかもしれない。

しかし、女子において同じ理由で入学を許可されなかった例はより少ない。XO型の女子は知能正常で高等学校に進学可能であるのが普通と思われる。一方XXX型の女子は一般的に知能遅滞を示す。⁹ この調査で Barr 体が10%以下の女子を発見できなかったことは、おそらく最初のスクリーニング検査における誤りによるものと思われる。

本調査における3人の異常男子のうち1人は、典型的な Klinefelter 症候群の特徴を示していたが、他の2人には異常診察所見があまり少ないので性染色質あるいは性染色体の検査を行わなければ、臨床的には発見できなかったのではないと思われる。Paulsen ら⁷ は、施設に収容されていない成年男子について、性染色質の集団検査を行なった結果、耳下腺炎に伴う睾丸炎による右睾丸の萎縮以外は診察所見が正常であった1症例を認めたと報告している。施設に収容されていない人々について先天的性発生異常の頻度をより正確に推定するために、身体検査と性染色体検査を同時に行なうことは有益と思われる。もし性染色質検査が、ただ臨床的に異常である者に限定されれば、身体的異常がない性発生異常例を見落とす可能性が大きいであろう。

前述の3人の異常症例の両親は、いずれも1945年の広島原子爆弾に被爆していない。この調査の対象者は、広島の代表的人口集団ではないので、これらの資料は、被爆した両親の子供に性染色体異常が認められるという可能性を、支持するものでも否定するものでもない。

SUMMARY

A total of 8192 buccal smears were obtained in a group of Hiroshima children from five senior and two junior high schools and processed for sex chromatin analysis. Of 4481 males examined, three were found to be chromatin positive and were confirmed as Klinefelter's syndrome by clinical and chromosomal examination. None of 2660 females examined was detected as chromatin negative.

Two of these three males would not have been clinically detected because of their normal mental status and minor physical abnormalities, such as reduction in axillary hair, had a sex chromatin study not been conducted.

None of the three chromatin positive males was conceived by parents exposed to the A-bomb in 1945.

総括

広島市の5つの高等学校および2つの中学校の生徒合計8192人について口腔粘膜塗抹標本を採取し、性染色質検査を行なった。検査を受けた4481人の男子のうち3人は性染色質陽性であることが発見され、臨床検査および染色体の検査により、Klinefelter 症候群が確認された。しかし、2660人の女子について性染色質陰性は認めなかった。

上記3人の男子のうち2人は、知能正常で腋毛減少などのわずかな身体的異常が認められたにすぎないことから、性染色質の検査を行なわなければ臨床的には発見できなかったであろう。

これら3人の染色質陽性の男子は、1945年に原爆に被曝した両親からは生まれていない。

REFERENCES

参考文献

1. MACLEAN N, HARNDEN DG, COURT BROWN WM: Abnormalities of sex chromosome constitution in newborn babies. *Lancet* 2: 406, 1961
(新生児における性染色体構成の異常)
2. MOORE KL: Sex reversal in newborn babies. *Lancet* 1:217, 1959
(新生児における性転換)
3. BERGEMANN E: Geschlechtschromatinbestimmungen am Neugeborenen. *Schweiz Med Wschr* 91:292, 1961
(新生児における性染色質の決定)
4. HAMERTON JL, JAGIELLO GM, KIRMAN BH: Sex-chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. *Brit Med J* 1:220, 1962
(知的欠陥を有する児童集団における性染色体異常)
5. PRADER A, SCHNEIDER J, et al: Frequency of the true (chromatin-positive) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1:968, 1958
(真性〔染色質陽性〕Klinefelter 症候群の頻度)
6. WEGMANN TG, SMITH DW: Incidence of Klinefelter's syndrome among juvenile delinquents and felons. *Lancet* 1:274, 1963
(少年犯罪者および重罪人における Klinefelter 症候群の頻度)
7. PAULSEN CA, DE SOUZA A, et al: Results of a buccal smear survey in noninstitutionalized adult males. *J Clin Endocr* 24:1182, 1964
(施設に収容されていない成人男子における口腔粘膜塗抹検査の結果報告)
8. BARR ML, BERTRAM EG: A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature* 163:676, 1949
(男女の神経細胞の形態学的差違、および促進された核蛋白合成中の核付随体の行動)
9. MITTWOCH U: Review article: Sex chromatin. *J Med Genet* 1:50, 1964
(性染色質)
10. KLINGER HP, LUDWIG KS: A universal stain for the sex chromatin body. *Stain Techn* 32:235, 1957
(性染色質の一般的染料)
11. GUARD HR: A new technic for differential staining of the sex chromatin and the determination of its incidence in exfoliated vaginal epithelial cells. *Amer J Clin Path* 32:145, 1959
(性染色質の新しい分別染色技法および膺上皮細胞剝離標本におけるその頻度の決定法)

12. KVALE JN, FISHMAN JR: The psychosocial aspects of Klinefelter's syndrome. JAMA 193:567, 1965
(Klinefelter 症候群の社会心理学的様相)
13. SCHLEGEL RJ, ASPILLAGA MJ, et al: Studies on a boy with XYY chromosome constitution. Pediatrics 36:113, 1965
(XYY型染色体構成を有する少年についての研究)
14. KLINEFELTER HF Jr, REIFENSTEIN EC Jr, ALBRIGHT F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism and increased excretion of follicle stimulative hormone. J Clin Endocr 2:615, 1942
(女性型乳房, 睾丸 Leydig 細胞欠損症を伴わない精液形成欠如, 卵胞刺激ホルモンの排出増加等を特徴とする症候群)
15. STEINBERGER E, SMITH KD, PERLOFF WH: Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. J Clin Endocr 25:1325, 1965
(Klinefelter 症候群における精子形成)
16. GIORGI EP, SOMMERVILLE IF: Hormone assays in Klinefelter's syndrome. J Clin Endocr 23:197, 1963
(Klinefelter 症候群におけるホルモン分析)
17. PENROSE LS: In King's College Hospital Symposium on Human Chromosome Abnormalities. Davidson WM, Robertson SD, ed, London, 1959
(King's College Hospital におけるヒト染色体異常に関するシンポジウム)
18. TAKAI S, MORITA T, et al: Clinical and chromosomal features in two cases of Klinefelter's syndrome. J Urol 88:533, 1962
(Klinefelter 症候群の2例における臨床的および染色体の特徴)
19. GRUMBACH MM, VAN WYK JJ, WILKINS L: Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): Relationship to male pseudo-hermaphroditism and theories of human sex differentiation. J Clin Endocr 15:1161, 1955
(生殖腺奇形〔卵巢発育不全〕における染色体性別: 男子偽半陰陽とヒト性別の理論との関係)
20. MELICOW MM, USON AC: A periodic table of sexual anomalies. J Urol 91:402, 1964
(性的奇形の周期表)
21. NAKAGOME Y: Chromosomal and hereditary study in pediatric field. Acta Paediat Jap 69:815, 1965
(小児科領域における染色体および遺伝的研究)