

ターナー徴候を示し 45, X/46, X+mar (マーカー染色体)[i(Yp)] (Y染色体短腕 アイソクロモゾーム) を呈した1例

長澤 武志* 林 由紀子 佐藤 吉彦
西井 裕 平松 邦英 相澤 徹
橋爪 潔志

信州大学医学部老年医学教室

A Case of 45, X/46, X+mar (marker chromosome) [i(Yp)] (short arm isochromosomes of the Y) Mosaicism with Stigmata of Turner Syndrome

Takeshi NAGASAWA, Yukiko HAYASHI, Yoshihiko SATO
Yutaka NISHII, Kunihide HIRAMATSU, Toru AIZAWA
and Kiyoshi HASHIZUME

Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism,
Shinshu University School of Medicine

A case of 45, X/46, X+mar [i(Yp)] mosaicism with stigmata of Turner syndrome was reported. Although patients with clinical features of Turner syndrome often have a 45, X/46, X+mar karyotype, those with [i(Yp)] are rare. Yp contains a sex-determining region. Although this case had an SR Y, the patient had no mature testes. Further, there was no evidence of gonadoblastoma. The relation between the occurrence of gonadoblastoma and Y or partial Y chromosome was discussed. *Shinshu Med J* 42: 149-154, 1994

(Received for publication December 3, 1993)

Key words: Turner syndrome, hypogonadism, short stature, marker chromosome

ターナー症候群, 性腺機能低下症, 低身長, マーカー染色体

はじめに

最近, 精巣決定遺伝子がY染色体短腕の遠位部に局在するSR Y (sex determining region of the Y) であることが分かり¹⁾, 46, XX男性や46, XY女性の解明に大きな影響を与えている。さらに, Y染色体上の各部位の遺伝子の塩基配列も決定されてきており, PCR (polymerase chain reaction) 法による各遺伝子の存在の有無を確認出来るようになってきている²⁾。これに伴い, 未だに不明な点が残されているものの, 各遺

伝子の機能も解明されつつある。今回我々は, ターナー徴候を示し, まれな染色体異常を呈した症例を経験したので紹介する。

症 例

症例: 26歳, 女性。
主訴: 原発性無月経, 低身長。
家族歴: 家系に近親婚はなく, また不妊症を示した人は認めない。姉には子供がいる。父親の妹が糖尿病と診断されている。父親の身長は155cm, 母親の身長は153cm。
既往歴: 特記すべきことなし。

* 別刷請求先: 長澤 武志

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学老年医学教室

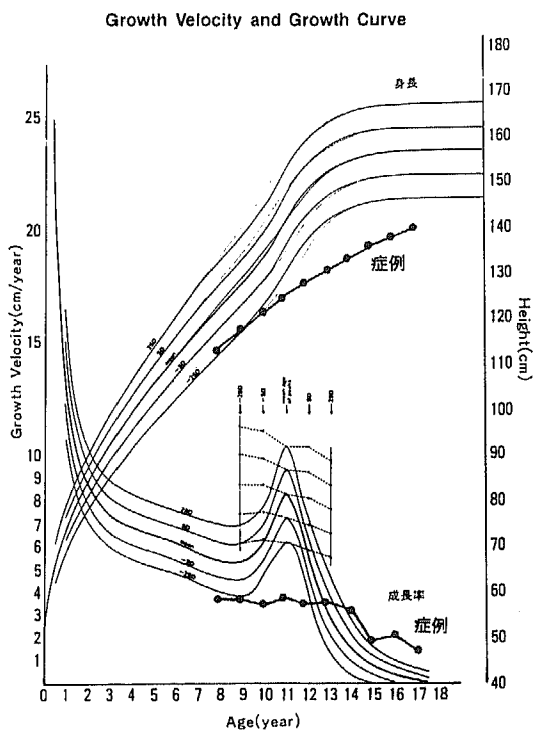


図1 症例の成長曲線
2次性徴によるスパートの欠如を認める。

現病歴：正常妊娠，正常分娩にて出生（2,700g，49 cm）。幼稚園の頃より常にクラスで1番背が低かった。小学校の高学年ごろに恥毛発生，乳房発達が起こり，15歳までは，毎年数cmずつ身長が伸び140cmとなった（図1）。16歳より成長が止り，月経の発来がないため小児科を受診。卵巣機能低下を指摘（当時，染色体46，XX [p-q-] のターナー症候群と診断）されている。この時点よりエストロゲン，プロゲステロン製剤の投薬が開始になり，周期的な性器出血が発来するようになった。23歳まで服薬を続けたが，特別な理由はなく中止した。その後は性器出血はなく，26歳になって当科受診となる。

入院時身体所見：身長143cm，体重55kg。身長に比べて横幅が広い。血圧110/70mmHg，脈拍72/分，整。内斜視を認め，軽度の小顎症が認められた。歯列不整，翼状頸，盾状胸，小乳頭を認めた。乳房の発達はタンナー3度。外反肘を認める。心，肺，腹部，下肢には異常を認めない。外性器は未成熟女性型で，奇形はない。恥毛は女性型，タンナー3度。膣，子宮は萎縮している。

言語性知能指数は95，動作性知能指数は78（言語性に比較して有意に低値）で，全検査知能指数は86であった。感音性難聴が認められた。

入院時検査所見：一般検査所見では，軽度の高脂血

表1 入院時一般検査所見

(生化学)			
総蛋白	7.6 g/dl	GOT	24 U/l
アルブミン	4.3 g/dl	GPT	47 U/l
尿素窒素	8 mg/dl	コリンエステラーゼ	203 U/l
クレアチニン	0.5 mg/dl	γ-GTP	86 U/l
尿酸	5.7 mg/dl	アミラーゼ	49 U/l
グルコース	86 mg/dl	CK	75 U/l
総コレステロール	262 mg/dl	ALP	239 U/l
トリグリセライド	160 mg/dl	Na	142 mEq/l
HDL コレステロール	55 mg/dl	K	4.0 mEq/l
総ビリルビン	0.8 mg/dl	Cl	104 mEq/l
ZTT	8.4 Kunkel 単位	カルシウム	9.2 mg/dl
TTT	4.3 Kunkel 単位	リン	4.1 mg/dl
LDH	180 U/l	Fe	79 mg/dl
(血算)			
白血球	5,660 /μl		
赤血球	495万 /μl		
ヘモグロビン	14 g/dl		
ヘマトクリット	41.2 %		
血小板	23.1万 /μl		

表2 内分泌学的, 染色体検査所見

1) 下垂体性腺系 (血中)	FSH 33.5 mIU/ml LH 11.2 mIU/ml E1, E2, E3 < 10 pg/ml Testosterone 0.1 ng/ml (0.1-0.9)
2) 成長ホルモン系 (血中)	GH 1.4 ng/ml IGF-I 136 ng/ml (79-383) IGF-BP3 3.12 μ g/ml (2.88-3.92)
3) その他のホルモン (血中)	T3 146.8 ng/dl T4 8.3 μ g/dl TBG 19.8 μ g/ml TSH 1.12 μ IU/ml PTH-M 0.44 ng/ml ACTH 42.5 pg/ml Cortisol 13.3 μ g/dl Aldosterone 106.5 pg/ml PRA 1.2 ng/ml/h DHEA 2.6 ng/ml (1.4-8.5) DHEA-S 146 μ g/dl(73-322) Androstenedione 0.5 ng/ml (1.1-4.6)
(尿中)	17-OHCS 4.4 mg/day (1.6-8.8) 17-KS 3.5 mg/day (2.4-11) 17-KGS deoxy : 0.66 mg/day (0.84-2.77) oxy : 5.49 mg/day (3.25-8.10)
4) 染色体検査	45, X/46, X+mar [i(Yp)] (細胞比 3:27) SRY (+) [sex determining region of the Y]

症, 肝障害がある以外に著変を認めない(表1)。内分泌学的検査では, 性腺ステロイド(エストロゲン, テストステロン, アンドロステンジオン, デオキシケトジェニックスステロイド)は低値を示し(表2), 下垂体性ゴナドトロピンは基礎値で高値, ゴナドトロピン放出刺激ホルモンにより過剰反応を示した(図2)。これらの結果は原発性性腺機能低下症を示している。

一方, 成長ホルモンはその刺激ホルモンによる分泌は低下しており(図3), これに伴うインスリン様成長因子-I (IGF-I), インスリン様成長因子結合蛋白-3 (IGFBP-3)の低下傾向が認められ, 下垂体性成長ホルモン分泌低下の存在が示唆された。甲状腺ホルモンレベルおよびTRH刺激によるTSH反応は正常であった(表3)。HCG負荷試験でテストステロンは反応

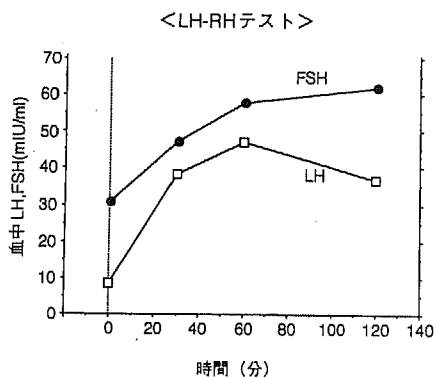


図2 LH-RH テスト
LH-RH100 μ g 筋注後の血中 FSH, LH
は過剰反応を示した。

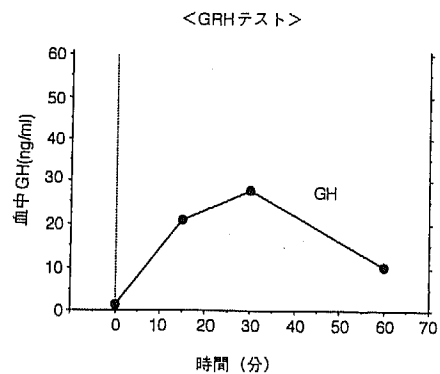


図3 GRH テスト
GRH100 μ g 静注後の血中 GH の変化
は低反応傾向を示した。

表3 内分泌負荷試験

<75gOGTT>						
	0	30	60	90	120	(min)
BS	101	175	132	130	124	(mg/dl)
IRI	8.9	181.7	133.6	120.5	96.5	(μ U/ml)
C-ペプチド	2.3	12.9	13.9	12.7	12.7	(ng/ml)
<TRH テスト> (500 μ g 筋注)						
	0	30	60	120		(min)
TSH	1.34	12.39	11.54	4.53		(μ IU/ml)
プロラクチン	3.0	15.8	7.0	7.4		(ng/ml)
<HCG 負荷テスト> (5,000単位/日, 5日連続筋注)						
Testosterone		負荷前		負荷後		
		. 0.1		0.1		(ng/ml)

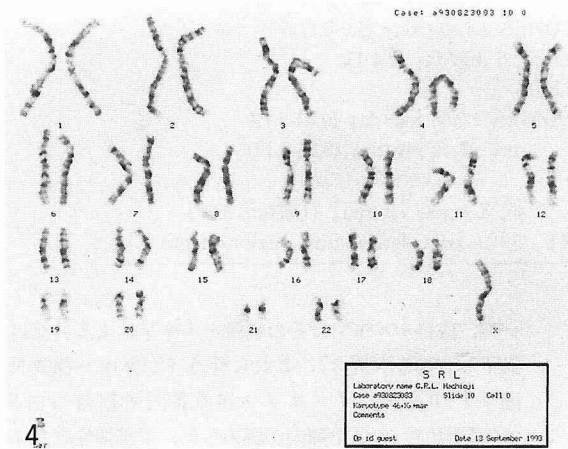


図4 G-Banding 法染色体分析
モザイクのうちの46, X+mar の染色体を示した。

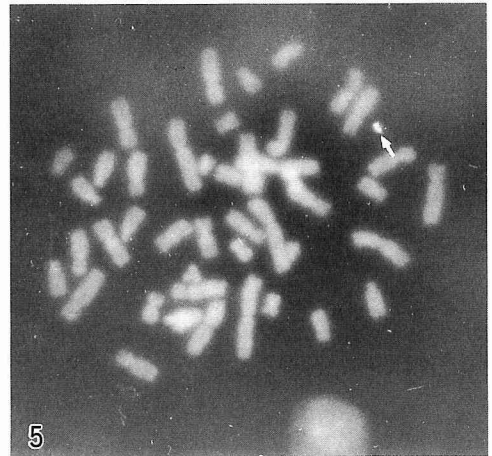


図5 Fish 法染色体分析
Y染色体のセントロメア(矢印)が存在する。

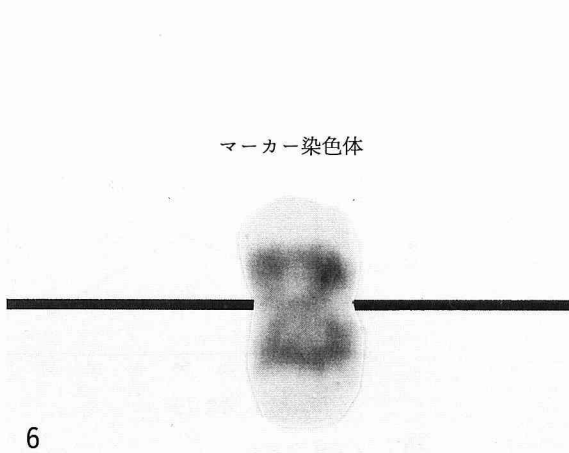
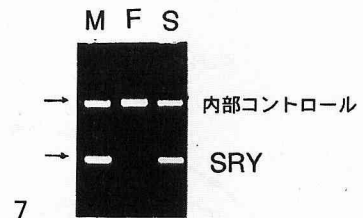


図6 マーカー遺伝子の拡大図
Y染色体短腕のアイソクロモソーム示した。



M: Control Male
F: Control Female, S: Sample
図7 PCR 法による SRY 検出
Sample は本症例の検体を示す。
プライマーは表4のものを使用した。
SRY: 240bp
内部コントロール (X染色体上の
DMD): 547bp

表4 PCR法に用いたプライマーの塩基配列

Target Gene	Region Size	Sequence (F : sense, R : anti-sense)											
		SRY	240 bp	F 5'	GAT	AGA	GTG	AAG	CGA	CCC	ATG	AAC	
		R 5'	CAT	CTT	CGC	CTT	CCG	ACG	AGG	TC		3'	
DMD (内部コントロール用)	547 bp	F 5'	AAA	CAT	GGA	ACA	TCC	TTG	TGG	GGA	C	3'	
		R 5'	CAT	TCC	TAT	TAG	ATC	TGT	CGC	CCT	AC	3'	

せず、精巣は存在しないと考えられた。性腺ステロイドの低値に対し、副腎皮質由来のステロイドホルモン分泌は正常と考えられた。リンパ球による染色体検査は45, X/46, X+mar (図4) (細胞比は3:27) でマーカー染色体はY染色体のセントロメアを持っていることがFish法により判明した (図5)。マーカー染色体はその形態より、Y短腕のアイソクロモゾームであり (図6)、表4に示したプライマーを用いたPCR法によるSRYの検出を試みたところ、この染色体はSRYを含んでいることが判明した (図7)。

画像：超音波、MRIにて卵巣は明瞭に描出できなかった。

考 察

染色体が45, X/46, X+mar [i(Yp)], SRY (+) でターナー徴候を示す症例を経験した。この染色体異常を示す頻度は、きわめてまれである。ターナー症候群は女性出生約2,500人から10,000人に1人の確率で発症する³⁾⁴⁾。Nagafuchiら⁵⁾によると、日本人のターナー徴候を有する患者302人中でマーカー染色体を有するものは27例であり、その中にはY染色体短腕アイソクロモゾームであるものは認められなかったとされている。ターナー徴候を有する患者のうちでY染色体短腕アイソクロモゾームを示す確率を300人に1人であると仮定すると、75万人から300万人の女児出生に1人の割合で発症することになる。

本症例はSRYが存在するにもかかわらず、表現型およびホルモンデータより精巣は存在していないと考えられる。このことは、SRY以外にも精巣形成に必要な遺伝子があり、そうした遺伝子の異常あるいは欠損による精巣形成障害の可能性が考えられる。また、45, X/46, X+marである1卵性双生児において、1人はターナー症候群、1人は正常男子であるという症例があることや⁶⁾、混合性性腺形成異常において性腺の形態とその性腺細胞の染色体に一定の関係がないと

いう報告があることから⁷⁾、胎生期の原始生殖細胞、原始性器索の細胞の染色体が性腺形成に重要であるとも考えられている。このようなことから、本症例でも胎生期のこれらの細胞は、45, Xの細胞の比率が多かった可能性が考えられる。

ターナー症候群における低身長の原因は、現在解明されていない。成長ホルモンと蛋白同化ホルモン投与により、身長が伸びると報告されている⁸⁾。このことから、成長ホルモンおよび性腺ステロイドがターナー症候群の身長の伸びに関与していることが推測される。今回の症例では性腺ステロイドは低値であり成長ホルモンの分泌も低反応傾向が認められ、さらにIGF-I, IGFBP-3も低値傾向であった。一方、16歳時、エストロゲン、プロゲステロン投与が行われており、このことによる骨端線閉鎖の促進が以後の身長の伸びを抑制した可能性もある。ターナー症候群ではGH分泌の低下している場合、GH治療が可能となったが⁹⁾、本症例では、早期にヒト成長ホルモン投与の機会に恵まれなかったことが残念である。性腺形成異常において、Y染色体およびY染色体の一部を有する性腺よりgonadoblastomaが高頻度に発生すると報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。本例ではこれが発見されていない。Gonadoblastoma発生に関与する遺伝子の局在はまだ確定されておらず、この症例の性腺組織とgonadoblastoma発生の有無について長期観察を継続し、確認することが必要と思われる。

ま と め

染色体が45, X/46, X+mar [i(Yp)] で、低身長を主訴とするターナー症候群について、臨床的検討を行った。

文 献

- 1) Koopman F, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R : Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351 : 117-120, 1991
- 2) 中込弥男, 永瀬成夫, 中堀 豊 : PCRによる性の決定. *蛋白質 核酸 酵素* 37 : 2191-2195, 1992
- 3) Robinson A : Demography and prevalence of Turner syndrome. In : Rosenfeld RG, Grumbach MM (eds), *Turner Syndrome*. pp 93-99, Marcel Dekker, New York, 1990
- 4) Hook EB, Hamerton JL : The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies—difference between studies—results by sex and severity of phenotypic involvement. In : Hook EB, Porter IH (eds), *Population Cytogenetics, Studies in Humans*. pp 63-79, Academic, New York, 1977
- 5) Nagafuchi S, Tamura T, Nakahori Y, Takano K, Nishii Y, Iwatani N, Kitao M, Hori Y, Konda S, Hasegawa T, Numabe H, Fujieda K, Tanaka T, Hibi I, Nakagome Y : The majority of the marker chromosomes in Japanese patients with stigmata of Turner syndrome are derived from Y chromosomes. *J Hum Genet* 89 : 590-592, 1992
- 6) 横田行史, 赤根 敦, 中込弥男, 佐藤芳昭, 松浦信夫 : SRY陽性の一卵性双胎の姉弟例. *日本内分泌学会雑誌* 69 : 821, 1993
- 7) Davidoff F, Federman DD : Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics* 52 : 725-742, 1973
- 8) Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B, Brasel JA, Burstein S, Chernausk S, Compton P, Frane J, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney PC, Moore WV, New MI, Saenger P, Sybert V : Three year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 113 : 393-400, 1988
- 9) 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 (入江實班長) : 下垂体性小人症診断の手引き (1990), 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 平成2年度総括研究事業報告書. pp 200-201, 厚生省, 東京, 1990
- 10) Schellhas HF : Malignant potential of the dysgenetic gonads. I. *Obstet Gynecol* 44 : 298-309, 1974
- 11) Schellhas HF : Malignant potential of the dysgenetic gonads. II. *Obstet Gynecol* 44 : 455-462, 1974
- 12) Robert E, Scully RE : Gonadoblastoma : a review of 74 cases. *Cancer* 25 : 1340-1356, 1970

(5. 12. 3 受稿)