

## Kallmann 症候群の 1 男児例

埼玉県立小児医療センター泌尿器科 (総長: 森 彪)

多 田 実

埼玉県立小児医療センター代謝, 内分泌科

甲 田 直 也

日本大学駿河台病院泌尿器科 (部長: 滝本至得)

滝 本 至 得

### KALLMANN'S SYNDROME IN A CHILD

—A CASE REPORT—

Minoru Tada

*From the Department of Urology, Saitama Childrens Medical Center*

Naoya Koda

*From the Division of Metabolism and Endocrinology, Saitama Childrens Medical Center*

Yukie Takimoto

*From the Department of Urology, Nihon University Surugadai Hospital*

The patient was a male child 6 years and 6 months old. He visited our hospital because of bilateral cryptorchism and true phimosis. Since he was found to have fairly small testis, micropenis, and anosmia, endocrinological examination was performed. The plasma levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) were at the lower limit of normal values.

LH gave a low reaction to the LH-releasing hormone test, while the reaction of FSH was near the lower limit of normal values. In the human chorionic gonadotropin test, there was no rise in the plasma levels of testosterone. Nor was there any reaction to the venous olfactory test with Alinamine® (thiamine propyldisulfide). Accordingly, the patient was diagnosed as having Kallmann's syndrome.

A search of the literature reveals few reports that deal with Kallmann's syndrome in infancy. Early diagnosis seems to be of significance, however, to institute early appropriate treatment to prompt the development of proper secondary sexual characteristics and ensure normal future fertility.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1277-1279, 1992)

**Key words:** Kallmann's syndrome, Anosmia, Hypogonadotrophic hypogonadism, Micropenis, Undescended testis

### 緒 言 症 例

嗅覚異常を伴う中枢性 (低ゴナドトロピン性) 性腺機能低下症, Kallmann 症候群は通常, 思春期以降に 2 次性徴発来がないことを主訴に発見されることが多い。今回, われわれは小児期に Kallmann 症候群と診断した男児例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

患者 6 歳 6 カ月, 男児  
 主訴: 両側停留精巣, 真性包茎  
 妊娠分娩歴: 在胎期間中異常なく, 41 週正常頭位分娩。出生時体重 3,810g, 身長 53 cm。  
 既往歴: 特に異常なし  
 家族歴: 父親 41 歳, 母親 37 歳, 姉 9 歳で全員健康。

家系内に嗅覚異常や性腺機能低下症を示唆する者は認めない。

現病歴：生下時より両側停留精巣，真性包茎があり経過観察していたが，近医受診時，手術勧められ，1989年1月17日当科紹介となる。嗅覚について母親への問診では「そういえば便臭やトイレ臭を臭いといわず，平気な顔でいる」との話がえられたが，今まで嗅覚異常での事故はなかった。

現症 (Fig. 1)：身長 125.4 cm (+1.87SD)，体重 22.2 kg (+0.31SD)。外性器を除き，全体的には外表奇形は認めなかった。神経症状，知能障害，難聴なども認めない。左精巣は 10×6 mm 大で陰囊内と鼠径管の間を移動していた。右精巣は 10×5 mm 大で鼠径管内に停留していた。陰茎は真性包茎も伴うが，陰茎長 20 mm，直径 8 mm 大と矮小陰茎を呈していた。

一般検査 血算，血液生化学正常。骨年齢 6歳 6カ月相当。視野欠損なし。染色体分析 46,XY 正常男子

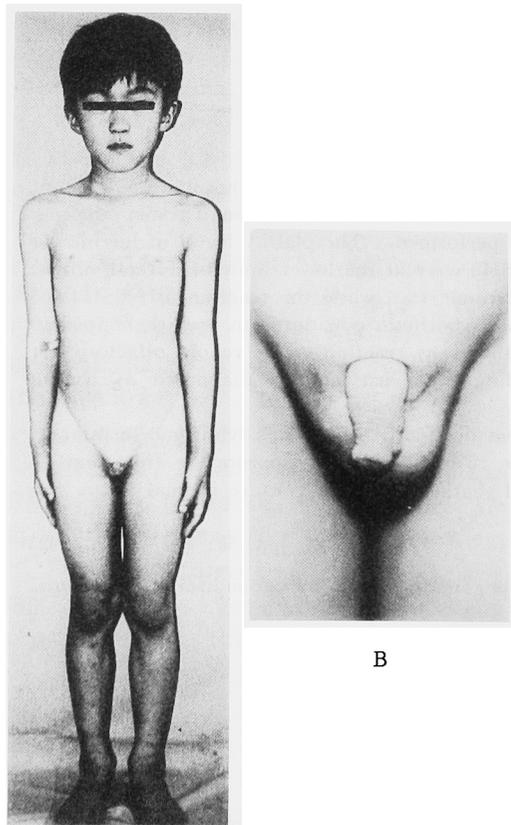


Fig. 1. A: A full-length figure B: His external genitalia presents micropenis, right undescended testis and also left movement testis.

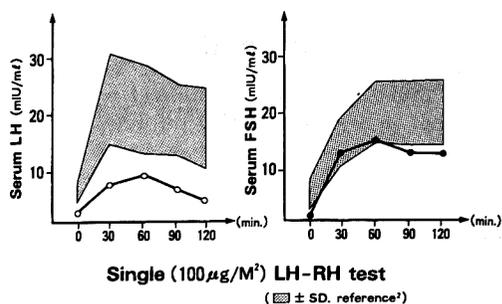


Fig. 2. LH-RH test

核型。

超音波検査：左移動性精巣 1.76 ml (10×7×6 mm)，右停留精巣 1.25 ml (10×5×6 mm) と精巣は両側とも 3～4 歳児相当の大きさであった<sup>1)</sup>。腎臓，膀胱に異常は認めない。

以上より嗅覚異常を伴う性腺機能低下症を疑い，同年 3 月入院にて内分泌負荷試験および嗅覚検査を行った。

内分泌学的検査：二抗体法による血中 LH 値 4.4 mIU/ml，血中 FSH 値 2.3 mIU/ml で田苗ら<sup>2)</sup>の 5 歳から 10 歳正常男児の測定値 LH  $5.6 \pm 1.6$  mIU/ml，FSH  $5.5 \pm 3.4$  mIU/ml の正常下限であった。血中テストステロン 0.4 ng/ml。

(1) LH-RH 負荷試験 (Fig. 2)：100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の LH-RH を静注した。田苗ら<sup>2)</sup>が測定した 5 歳から 10 歳正常男児の LH-RH 投与による LH，FSH 値の  $\pm 1$  SD 範囲を図示した。それと比較すると LH 値は低反応で，FSH 値は正常下限の反応を示した。

(2) HCG 負荷試験：HCG 4,000 IU/ $\text{m}^2$  を 3 日間連続して筋注したが，血中 testosterone 値は 1 日目 < 0.1 ng/ml，2 日目 0.3 ng/ml，3 日目 0.2 ng/ml (施行前 0.4 ng/ml) と反応はまったく認められなかった。

(3) GH，TSH，PRL 分泌異常および耐糖能異常は認められなかった。

嗅覚検査：鼻腔，副鼻腔，鼻粘膜異常なし。初診時クレゾール臭を嗅がせてみたが，嫌がる反応はまったく見せなかった。入院後のアリナミン静注テスト陰性。

LH-RH 連続負荷試験は行いえなかったが，以上検査所見は嗅覚異常を伴う中枢性性腺機能低下症，Kallmann 症候群の所見と合致した。同年 7 月 31 日に両側精巣固定術，包皮背面切開と同時に精巣生検を施行した。

右精巣生検所見 (Fig. 3)：両側精巣容積は超音波

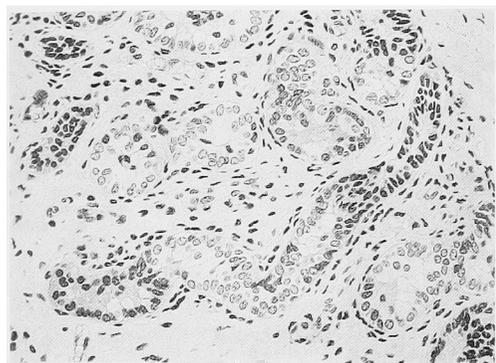


Fig. 3. Microscopic view of the right testis (H&E, ×100)

での計測とほぼ同一であった。組織学的には幅広い間質と未熟な精細管が見られた。当院における他疾患が原因の小児剖検例の精巣組織所見と比較し、本例の組織像は思春期前の幼児期(3~4歳)相当と判断した。これらはゴナドトロピン低環境下の他に停留精巣の要因が加味されたためと考えられた。1991年8月の時点で9歳になるが、陰茎発育はいまだ不良で、左精巣2.63 ml (15×7×6 mm)、右精巣 1.88 ml (15×5×6 mm)と左精巣は7歳、右精巣は4~5歳相当であった。

今後、思春期発来に合わせた2次性徴化と造精機能導入を目的としてホルモン補助療法を検討している。

## 考 察

Kallmann 症候群は一般に中枢性(低ゴナドトロピン性)性腺機能低下症と嗅覚障害との合併と定義され、1944年 Kallmann ら<sup>3)</sup>の報告後、本邦でも百例近い報告がなされている。しかし受診時年齢を見るとほとんどが思春期以降であり、近藤ら<sup>4)</sup>の集計でも男性平均25.0歳、女性平均24.1歳である。小児期での報告は松浦ら<sup>5)</sup>や浦上ら<sup>6)</sup>の1歳1カ月から12歳9カ月までの8例があるほか、今までに十数例ほどである。この理由として①成人では外生殖器発育不全が一目で分かり、不妊症の原因にもなるため、泌尿器科を受診しやすいこと。②小児では矮小陰茎や停留精巣がないと本疾患を疑いにくいこと。③小児では本症例のごとく、嗅覚異常について本人および家族が認知していないことがあり、他覚的検査にて初めて指摘されやすいことなどがあげられる。小児期発見症例の大部分は矮小陰茎、停留精巣を主訴としている<sup>6)</sup>。

本疾患を小児期に発見することの利点としてホルモン補助療法により①コンプレックスを与えず正常児と同時期に2次性徴を起こさせること。②造精機能導入、妊孕性向上が期待できることがあげられる。小児

期における発見の手がかりとしては矮小陰茎、停留精巣の存在とともに、超音波などによる精密な精巣容積の測定による年齢別精巣容量<sup>1)</sup>との対比や外来での簡便な嗅覚検査(クレゾールなど)は有用と思われる。

内分泌学的検査では LH-RH 試験による LH 値、FSH 値の反応は症例により必ずしも一定しておらず、無反応から正常反応まで様々である<sup>5,6)</sup>。HCG 試験は全例で testosterone の分泌低下が見られ、浦上ら<sup>6)</sup>も LH-RH 試験より有用ではないかと述べている。

治療の目的は2次性徴の発来と造精機能の導入である。最近では対症療法的に2次性徴発来のみを目的とした testosterone 療法のみならず、HCG 療法または HCG-HMG 併用療法にて造精機能導入に成功し児がえられた報告<sup>7,8)</sup>が見られる。また HCG-HMG 療法にて血中 testosterone 値の上昇しない例に LH-RH の間歇的投与を行い、testosterone 値の上昇が見られた報告<sup>9)</sup>もある。自験例は骨端線早期閉鎖に注意しつつ、適切な時期にまず HCG-HMG 療法にて治療していきたいと考えている。今後、治療経過を詳細に追跡する予定である。

本論文の要旨は第483回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

## 文 献

- 1) 中村 亮:日本人男子の性器系の発育と成熟。日泌尿会誌 52:172-188, 1961
- 2) 田苗綾子:脳性青春早発症。内科セミナー END 1 間脳,下垂体疾患。p.218,永井書店,大阪,1979
- 3) Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barrerd SE The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic 48:203-236, 1944
- 4) 近藤福次,藤井敬三,岡村廉晴,ほか:Kallmann 症候群の2例。泌尿紀要 32:129-134, 1986
- 5) 松浦幹夫,田苗綾子,日比逸郎:Kallmann 症候群の2小児例。日児誌 80:382-388, 1976
- 6) 浦上達彦,橋本伸子,香川二郎,ほか:小児期に発見された Kallmann 症候群の8例。ホと臨床 37(春季増刊号):229-233, 1989
- 7) 布施秀樹,高原正信,石井弘之,ほか:Kallmann 症候群。日不妊会誌 34:142-147, 1989
- 8) 吉田謙一郎,大島博幸,高木健太郎,ほか:gonadotropin 療法により造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の1例。日不妊会誌 26:115-119, 1981
- 9) 布施秀樹,角谷秀典,石井弘之,ほか:低ゴナドトロピン性性腺不全症に対する LH-RH の間歇的投与。日不妊会誌 33:99-104, 1988

(Received on April 20, 1992)  
(Accepted on June 14, 1992)