

Kallmann 症候群の2例

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

近 藤 福 次・藤 井 敬 三
岡 村 廉 晴・徳 中 荘 平
高 村 孝 夫・八 竹 直

TWO CASES OF KALLMANN'S SYNDROME

Fukuji KONDO, Hiromitu FUJII, Kiyoharu OKAMURA,
Sohei TOKUNAKA, Takao TAKAMURA and Sunao YACHIKU*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College**(Director: Prof. S.Yachiku)*

Herein we report two cases of hypogonadism with anosmia or hyposmia (Kallmann's syndrome), a 23-year-old single man (case 1) and a 34-year-old single man. (case 2). Micropenis and small testes were seen in both cases. Central anosmia and central hyposmia were found in cases 1 and 2, respectively. Their karyotypes were normal (46, XY). The plasma levels of LH and FSH were low and the reaction to LH-RH test was poor in both cases. After repetitious LH-RH administrations, a good response of plasma LH was recognized in both cases except for a poor response of plasma FSH in case 1, while plasma testosterone remained low in both cases. Their testicular biopsies revealed immature testes without any developed Sertoli and Leydig cells.

Key words: Kallmann's syndrome, Hypogonadotropic hypogonadism, LH, FSH, LH-RH test

緒 言

Kallmann 症候群は hypogonadotropic hypogonadism に嗅覚異常を合併した症候群として、1944年 Kallmann ら¹⁾によって報告された疾患で、近年内外における報告数も増加している。今回われわれは、内分泌学的検索および組織学的検索などにより本症候群と診断した2症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患 者：23歳，男性，独身
主 訴：小陰茎
既往歴：特記すべきことなし
家族歴：嗅覚異常，性腺機能低下症を示す者はいない。
現病歴：小学校時代より主訴を認めていたが放置。23歳時外性器發育不全を指摘され，当科紹介される。

性欲は低下しており，自慰・射精の経験なし。幼少時より嗅覚異常を指摘されていた。

現症：身長173 cm，体重70 kg。軽度女性化乳房を認む。陰莖長4 cm，睪丸は右停留睪丸で，大きさは左右とも1 cc 以下，恥毛は疎で，Tanner 分類²⁾で G1 (genital staging)，PH 2 (pubic hair staging) であった。

検査成績：Table 1 のごとくであるが，染色体は46, XY で異常なく，嗅覚検査ではアリナミンテストなどにて嗅覚なく，副鼻腔に異常のないことから中枢性 anosmia と診断された。内分泌学的検査では LH, FSH, testosterone 値は低値だったが，GH, TSH などは正常であった。LH-RH test では LH, FSH とともに低反応であり，LH-RH 200 μ g 7日間連続負荷後の LH-RH test では，LH は反応を示したものの，FSH に変化はなく，また testosterone 値にも変動はなかった (Fig. 1)。また hCG 5000 iu 3日間筋注による HCG test では，testosterone 分泌は前値 33，頂値 56 ng/dl と低反応であった (Fig. 2)。

Table 1. 検査成績

	症例 1	症例 2
頭部X-P	トルコ鞍部異常なし	トルコ鞍部異常なし
骨年齢	年齢相当	年齢相当
染色体検査	46, X Y	46, X Y
嗅覚検査	アリナミンテスト…嗅覚なし	アリナミンテスト…嗅覚時間延長
	01factogram…嗅力損失+5以上 (副鼻腔に異常なし)	タバコ, ヘアトニック, アルコール等を用いた定性的検査… 極度嗅覚低下 (副鼻腔に異常なし)
その他	IQ 71, 第一色弱	IQ 68, 色覚異常なし
内分泌学的検査	LH 2 (mIU/ml)以下 ↓	LH 4.2(mIU/ml) ↓
	FSH 2 (mIU/ml)以下 ↓	FSH 2 (mIU/ml)以下 ↓
	Testosterone 46 (ng/dl) ↓	Testosterone 84 (ng/dl) ↓
	GH 1.3(ng/dl)	GH 4.5(ng/dl)
	TSH 1.5(μU/ml)	17KS 3.2(mg/day)
	T ₃ 42 (%)	17OHCS 3.0(mg/day)
	T ₄ 6.9(ug/dl)	
	17KS 9.4(mg/day)	
	17OHCS 9.2(mg/day)	
	ACTH 38 (pg/ml)	
PRL 2.2(ng/ml)		

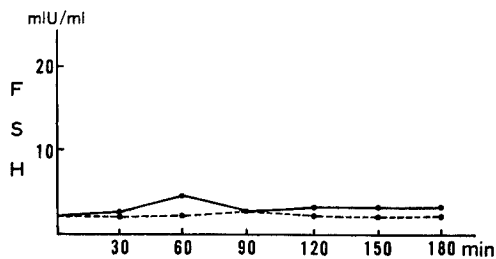
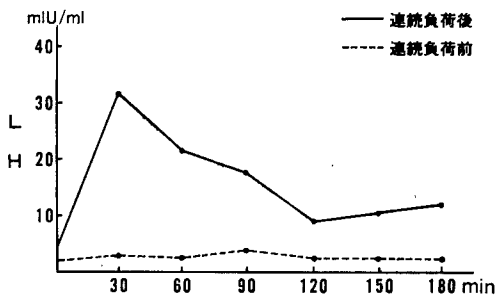


Fig. 1. 症例 1, LH-RH test

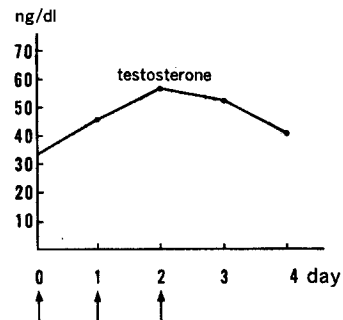


Fig. 2. 症例 1, HCG test (↑hCG 5,000iu/day)

睾丸生検：右停留睾丸手術時におこなった生検では, spermatogenesis はなく Leydig細胞も認められなかった (Fig. 3).

以上のことから anosmiaをともなった hypogonadotropic hypogonadism であり Kallmann 症候群

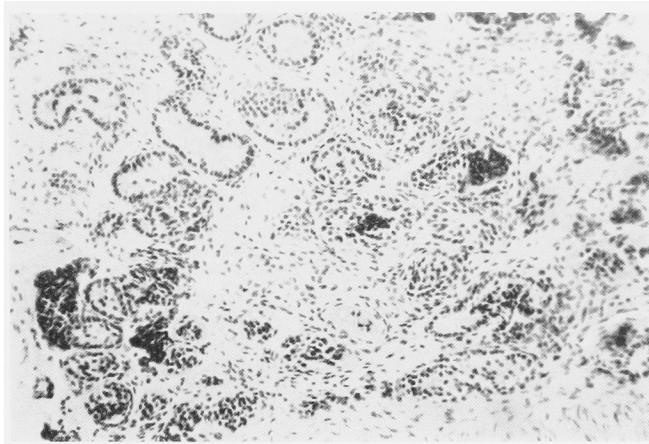


Fig. 3. 症例 1, 睾丸病理組織所見 (HE 染色) spermatogenesis はなく Leydig 細胞を認めない

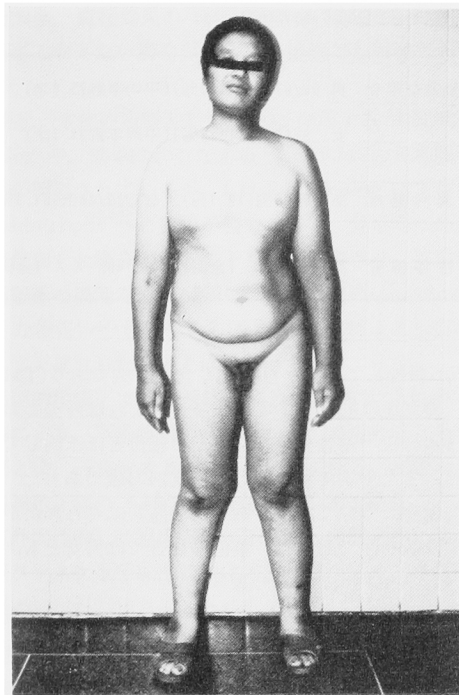


Fig. 4. 症例 2 の全身像

と診断した。二次性徴発現の目的で hCG 5,000 iu 週 2 回の投与を開始し、半年後には陰莖長 7 cm, 右睾丸 4 cc, 左睾丸 5 cc にまで発育し, testosterone 値も 500 ng/dl と正常域に達したが, 1 年後 testosterone は hCG 10,000 iu にも反応せず低値を示した。hCG に対する抗体産生³⁾も考えられ, 現在 testosterone 製剤 (エンアルモンデポ 75 mg 週 1 回) 投与にかえて加療中である。

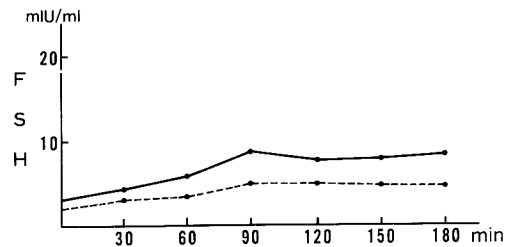
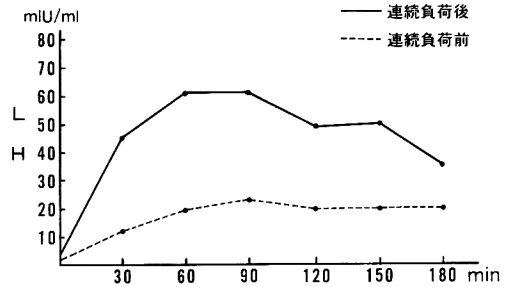


Fig. 5. 症例 2, LH-RH test

症例 2

患者：34歳, 男性, 独身

主訴：小陰茎, 排尿困難

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴：上記主訴にて近医より紹介される。性欲は低下し, 自慰の経験もなし。幼少時より嗅覚低下を指摘されていた。

現症：身長 156 cm, 体重 64 kg, 女性化乳房を認む。前立腺はほとんど触れず。陰莖長 4 cm で包皮輪は癬痕性に狭くなっており, 睾丸は左右とも 3 cc 程

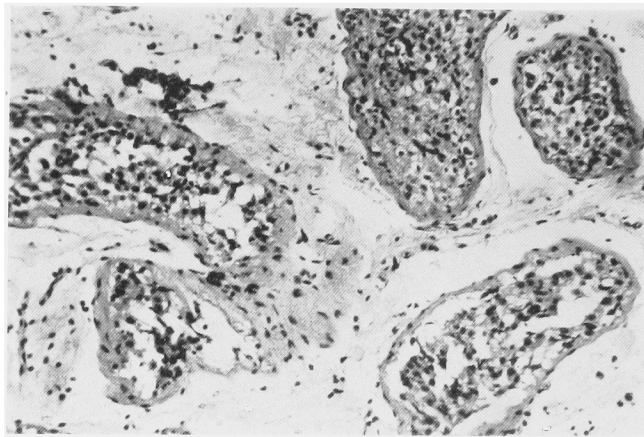


Fig. 6. 症例2, 睪丸病理組織所見 (HE 染色) germinal cell hypoplasia と maturation arrest を認める

度, 恥毛は疎で, Tanner 分類で G1, PH2 相当であった (Fig. 4).

検査成績: Table 1 のごとく, 染色体は 46,XY. 嗅覚検査では中枢性 hyposmia と診断された. 内分泌学的検査では, LH, FSH, testosterone はともに低値であった. LH-RH test では, LH-RH 200 μ g 7日間連続負荷後の LH-RH test で, LH, FSH はともに良好な反応を示した (Fig. 5). さらに同量の LH-RH 週1回の投与でも, LH, FSH level はおのおの 6.5 mIU/ml と正常に保たれていた. しかし testosterone 値は LH-RH 投与後も 66 ng/dl と低値であった.

睪丸生検: 背面切開施行時の生検で, 睪丸は germinal cell hypoplasia と maturation arrest で, Leydig 細胞は間質にごく少数認められた (Fig. 6).

以上のことから hyposmia をともなった hypogonadotropic hypogonadism であり, Kallmann 症候群と診断した. LH-RH 200 μ g 週1回の投与で治療を開始したが, 患者がすみやかな外生殖器発育を強く希望したため, 現在 LH-RH 投与に testosterone 製剤 (テストステロンデポ 100 mg 2週に1回) 投与を加えて加療中である.

考 察

Kallmann 症候群は, anosmia または hyposmia をともなう hypogonadotropic hypogonadism と定義されるが, 嗅覚異常の他には色覚異常, 女性化乳房, 知能障害, 難聴, synkinesia, 口蓋裂, 停留睪丸などを合併するとも報告されており^{1,4,5)}, われわれの症例でもそのいくつかが認められた.

本邦における Kallmann 症候群は, 1972年土持

Table 2. 本邦における Kallmann 症候群 (自験例を含む67症例)

性別及び年齢	男 58/67例 (86.5%) (平均年齢25.0才)
	女 9/67例 (13.5%) (平均年齢24.1才)
家族内発症	あり9/48例(18.7%), なし39/48例(81.3%)
染色体検査	男 46, XY (全例), 女 46, XX (全例)

ら⁹⁾が報告して以来, 自験例も含め67例であり (Table 2), 男女比は約 6 : 1 で男に多く, これは外国における Jones ら⁷⁾の男女比 5 : 1 との報告とはほぼ同じであった. また平均年齢は男25歳, 女24.1歳であった. 家族内発症については, 9例 (18.7%) にみられたが, 大半は散発性であった. 染色体検査では男女とも, 全例 46, XY, 46, XX であった.

本症における睪丸の組織学的所見は, いわゆる未熟像であり, Sertoli 細胞, Leydig 細胞の分化発達はほとんどみられない⁸⁾ が, われわれの症例も同様であった.

本症は下垂体に器質的疾患はなく, その病因として視床下部の LH-RH 分泌不全が考えられており, さらに視床下部に近接する嗅覚中枢の異常が加わって本症が起こるとされている^{9,10)}. 本症の治療目的は二次性徴の発現, 造精機能の導入, さらには妊孕性の獲得である. しかし長期間 LH-RH 分泌不全により, 二次的に変化をうけた下垂体 gonadotrophs や性腺は, その多くが治療に抵抗性であり, 妊娠・出産にまで至った例は, 本邦では宮川ら¹¹⁾, 吉田ら¹²⁾の報告例2例

のみである。

本症の治療方法は理論上 LH-RH の投与が望ましいが、実際には hCG (主として LH 作用) と hMG (主として FSH 作用) の併用投与が一般的である、広義の hypogonadotropic hypogonadism に対して、Paulsen ら¹³⁾はまず hCG 投与にて Leydig 細胞および Sertoli 細胞の機能がある程度まで賦活させた後、hCG と hMG を併用して造精能導入をはかるのがよいと述べている。Rosemberg および Schill の文献集計では、この方法で hypogonadotropic hypogonadism 33例中28例に造精能導入がみられている^{9,14)}。しかし Kallmann 症候群に限って言えば、奥山ら¹⁵⁾の指摘のごとく本邦における治療成績は低く、造精能導入あるいは排卵に成功した例は、上記2例に布施ら¹⁶⁾の1例を加えた計3例(4.5%)であり、結局は造精能導入もあきらめ、外性器の発育のみに主眼をおき、直接効果の testosterone 製剤投与に踏み切らざるをえない場合が多い。自験例でも同様であった。

最近、本症の治療として長期に作用する LH-RH analog や、簡単におこなえる LH-RH の鼻粘膜噴霧法が開発されているが、LH-RH analog は下垂体 gonadotrophs への作用が強力すぎて、長期間にわたって使用した場合かえって下垂体を疲弊させ、下垂体・性腺系の機能を低下抑制してしまうとの paradoxical な報告^{17,18)}もあり、LH-RH 投与による治療法も、まだ確立したものとは言いがたい。

生理的環境下では、視床下部の律動的な LH-RH 分泌により、下垂体 gonadotropin の生合成とその分泌とは、バランスよくおこなわれている。本症のように視床下部の LH-RH 分泌不全がある場合、人為的(外因性的)に視床下部・下垂体・性腺系のホルモンバランスを上手に作るのは非常に難しく、さらに今後の検討が期待されるところである。

結 語

Kallmann 症候群の2例を報告し、自験例を含む本邦報告例67例の集計と、治療法についても考察を加えた。

なお、本論文の要旨は、1985年3月、第276回日本泌尿器科学会北海道地方会において発表した。

文 献

1) Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* **48**: 203~236,

1944

- 2) Marshall WA and Tanner JM: Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* **45**:13~23, 1970
- 3) Sokol RZ, McClure RD, Peterson M and Swerdloff RR: Gonadotropin therapy failure secondary to human chorionic gonadotropin-induced antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* **52**: 929~933, 1981
- 4) Lieblich JM, Rogol AD, White BJ and Rosen SW: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome). *Am J Med* **73**: 506~519, 1982
- 5) Males JL, Townsend JL and Schneider RA: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia-Kallmann's syndrome. *Arch Intern Med* **131**: 501~507, 1973
- 6) 土持恒人・菊池英弥・粒良邦彦・福島保喜・大沢伸昭・井林 博・中尾喜久. Kallmann 症候群の1例. *日本内科学会雑誌* **61**: 419~420, 1972
- 7) Jones JR and Kemmann E: Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obste. Gynecol Annu* **5**: 443~466, 1976
- 8) 熊本悦明: 性器発育不全. 泌尿器科内分泌学 石神囊次・百瀬剛一・志田圭三, 94~95, 金原出版, 1976
- 9) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility. *Andrologia* **11**: 77~107, 1979
- 10) Kovacs K and Sheehan HL: Pituitary changes in Kallmann's syndrome: a histologic, immunocytologic, ultrastructural and immunoelectron microscopic study. *Fertil Steril* **37**: 83~89, 1982
- 11) 宮川勇生・宗村正英・前山昌男・藤崎俊一・森憲正: Olfacto-genital syndrome と妊娠. *日産婦誌* **29**: 294~300, 1977
- 12) 吉田謙一郎・大島博幸・高木健太郎・東 四雄・安藤正夫・横川正之: Gonadotropin 療法により造精能導入に成功した Kallmann 症候群の一例. *日不妊会誌* **29**: 115~119, 1981
- 13) Paulsen CA: The testes. In *Endocrinology*, Willams RH, 5th ed, 323. Saunders Co, Philadelphia, 1974
- 14) Rosemberg E: Gonadotropin therapy of male infertility. *Human semen and fertility regu-*

- lation in men, Hafez ESE, 464, Mosby Corp, St. Louis, 1976
- 15) 奥山明彦・並木幹夫・小出卓生・園田孝夫・宇都宮正登・伊藤 博・吉岡俊昭・板谷宏彬・西本直光・水谷修太郎：睾丸間質機能の検討. 第8報. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対するゴナドトロピン長期投与の経験. 日泌尿会誌 **74**: 1205~1212, 1983
- 16) 布施秀樹・伊藤晴夫・皆川秀夫・川村健二・島崎淳：造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の1例. 泌尿紀要 **28**: 1167~1172, 1982
- 17) Sandow J, Rechenberk WV, Jerzabek G and Stoll W: Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. Fertil. Steril **30**: 205~209, 1978
- 18) Cusan L, Auclair C, Belanger A, Ferland L, Kelly PA, Seguin C and Labrie F: Inhibitory effects of long term treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on the pituitarygonadal axis in male and female rats. Endocrinology **104**: 1369~1376, 1979

(1985年4月18日受付)