Late-onset hypogonadism 関連質問票を用いて自覚症状を評価した Kallmann 症候群の 1 例

末富　崇弘，稲井　広夢，真鍋　文雄
島居　　徹，赤座　英之
筑波大学臨床医学系泌尿器科

A CASE OF KALLMANN SYNDROME: USEFULNESS OF THE AGING MALE'S SYMPTOMS RATING SCALE FOR ASSESSMENT OF SUBJECTIVE SYMPTOMS

Takahiro Suetomi, Hiromu Inai, Fumio Manabe,
Toru Shimazui and Hideyuki Akaza
The Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

We report a case of Kallmann syndrome in which the aging male's symptoms rating scale (AMS) was useful for assessment of subjective symptoms. A 30-year-old male was admitted to Tsukuba University Hospital with a complaint of delayed puberty in May 2003. He presented with hypogonadism, gynecomastia and anosmia. The plasma levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and testosterone were very low. However, the LH-releasing hormone test and human chorionic gonadotropin (hCG) loading test identified normal function of pituitary and Leydig cell. After 12 months of treatment with hCG and human menopausal gonadotropin (hMG), the amount of pubic hair and the volume of testes had increased as well as the level of serum testosterone. The total score of AMS after treatment has been improved from 39 to 20 as compared with that before treatment.

(Hinyokika Kiyo **52**: 661-665, 2006)

Key words: Kallman syndrome, Aging male symptoms rating scale (AMS)

緒　　言

Kallmann 症候群は視床下部における GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）分泌不全による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症である．その病因は，X染色体短腕（Xp22.3）に存在する KAL 遺伝子[1]の異常により，胎生13～15週に開始される嗅神経ニューロンおよび Gn-RH ニューロンの視床下部への遊走障害であると考えられており[2]，頭部 MRI により嗅球，嗅裂の形成異常が報告されている[3]．

治療効果の判定については身体症状，精液検査の改善などについての報告はみられるが，患者本人の自覚症状については詳細な記載がないのが現状である．その理由の 1 つには，自覚症状を評価するための有用な手段が存在しなかった事が考えられる．

Rosen らの国際勃起機能スコア（international index of erectile function; IIEF）[4] は勃起障害のスクリーニングや，その治療効果を判定するために，Heinemann らの Aging males symptoms rating scale (AMS)[5,6] は男性更年期障害（late-onset hypogonadism; LOH）の診療に，それぞれ最も普及している質問表の 1 つである．

今回我々は Kallmann 症候群に対し，治療前後で IIEF の簡易版である IIEF 5 および AMS により，自覚的症状の改善を評価しえた 1 例を経験したので報告する．

症　　例

患者：30歳，男性

主訴：第 2 次性徴の遅延，ED，嗅覚低下

既往歴および家族歴：出生は正常分娩であり，身長・体重の成長曲線でも異常を指摘されたことはなかった．その他，特記すべきことなし．家系内に嗅覚低下を呈する親族なし．

現病歴：高校生の頃より周囲の友人と比較して，第 2 次性徴の遅延，外陰部の大きさが小さいことを自覚していたが放置していた．また，思春期を過ぎてからは morning erection および勃起機能の低下についても自覚していた．家庭の医学書により性腺機能低下症という疾患があり，自分の症状が類似している事を知り，外陰部の増大および勃起機能の改善を希望し，2003年 5 月 2 日当科を初診した．最終学歴は高校卒業

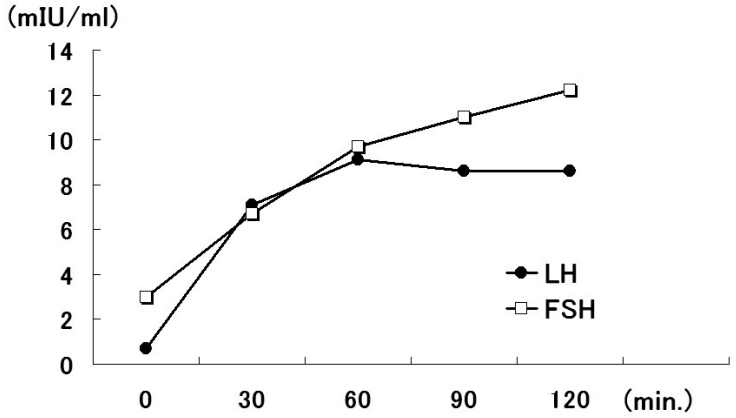

Fig. 1. LH-releasing hormone test. The plasma levels of LH and FSH were increased about 10 and 2-fold over baseline, respectively. These results suggest normal function of pituitary.

であった.

初診時現症：身長 176 cm，体重 67 kg，BMI 21.6，指極長（両腕を伸ばした状態での第 3 指先端間の距離）175 cm．知能低下は認めず，声音は高調，握力は右 48 kg，左 50 kg であった．髭は 1 週間に 1 度剃る程度であり，腋毛は薄く，女性化乳房を認めた．精巣容積は両側とも 8 ml（山口大式 orchidmeter），陰毛は陰茎根部にまばらに生えており Tanner 分類[7] Ⅱ度であり，陰茎長は 4.5 cm であった．Mirror image movement（両手共同運動；左右の手が対称の動きをしてしまうこと．幼児期には正常でも認められる．Kallmann 症候群やフェニルケトン尿症などの症例で認められる事が報告されている）のような神経学的異常やその他の奇形，合併症は認めなかった.

検査成績：血液一般，生化学，尿検査では特に異常所見を認めなかった．染色体検査は 46XY 正常男性型であった.

内分泌学的には血清総テストステロンは 19.4 ng/dl（270～1,070），遊離テストステロンは 0.9 pg/ml（14～40），LH は 0.6 mIU/ml（1.8～5.2）と低値を示し，FSH 3.5 mIU/ml（2.9～8.2）および PRL 6.1 ng/ml（1.5～9.7）は正常範囲であった.

LH-RH 負荷試験（LH-RH 100 μg 静注）では LH，FSH ともに反応を示し（Fig. 1），hCG 負荷試験（hCG 5,000単位 3 日間筋注）では血中テストステロンが負荷前 20.9 ng/dl から負荷後 117.6 ng/dl と良好な反応が認められた.

精液検査では精液量 0.5 ml（2～5 ml），精子濃度 22×10^6/ml（20×10^6/ml 以上），精子運動率13%（50%以上），精子奇形率37%（15%未満）であり，マスターベーション後の尿検査からは逆行性射精は否定的であった.

嗅覚の検査については当院耳鼻科で施行した．アリナミン負荷テスト（代表的な嗅覚検査の 1 つ．アリナミンを静脈注射すると，肺で気化した後，鼻腔でニンニク臭が検知される．検知されるまでの時間と消失するまでの時間を計測する.）では潜伏時間 5 分以上測定しても嗅覚を検知しなかった．オルファクトメーター（代表的な嗅覚検査の 1 つ．5 種類の刺激用溶液を専用用紙につけて，鼻先に持っていき，臭いが検知できるかどうかを評価する．各々 5 段階の濃度がある.）では芳香臭，酢酸臭，腐敗臭すべてにおいて嗅覚の低下を認めた.

手根骨X線撮影では異常所見を認めなかったが，骨盤X線撮影では腸骨陵の骨癒合の遅延を認めた．腹部 CT では合併奇形などの異常を認めず，頭部 MRI にて両側嗅裂，下垂体の形態に異常を認めなかった（Fig. 2）.

以上，内分泌学的検査およびホルモン負荷試験によ

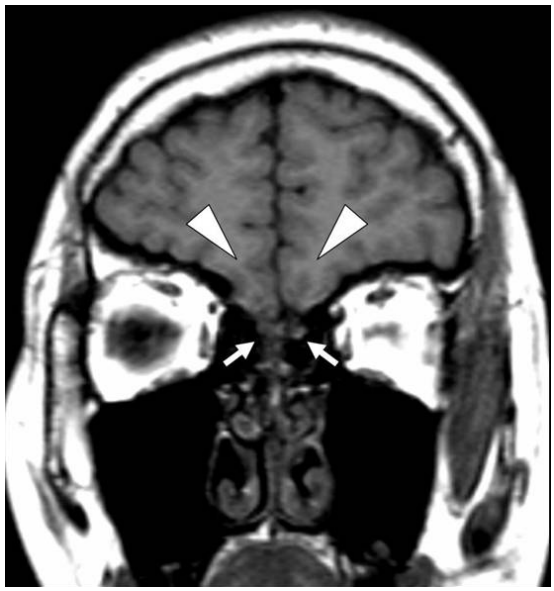

Fig. 2. Cranial MRI (T1-W). Olfactory bulbus (arrows) and olfactory sulci (arrow heads) are normal in the patient.

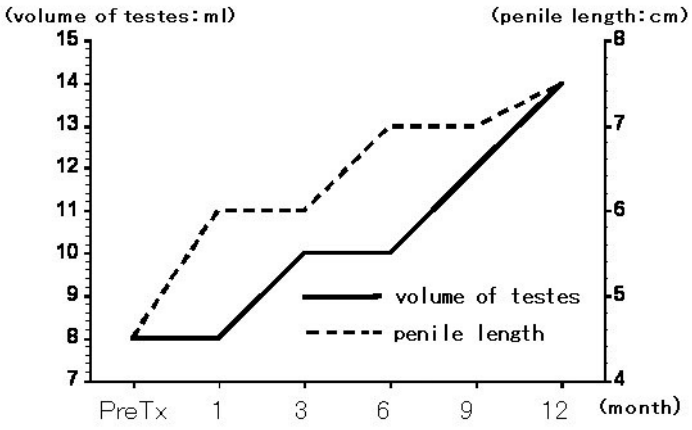

Fig. 3. Changes of penile length and volume of testes. After 12 months of treatment, both the penile length and the volume of testes had increased.

Fig. 4. Photographs of external genitalia at admission and 12 months after treatment. The amount of pubic hair and the penile length had increased.

る GnRH 分泌不全，オルファクトメーターによる嗅覚の低下の所見により，Kallmann 症候群と診断した．

治療前の IIEF5 は 4 点と重度の ED を認め，AMS は総スコアが39点であり，心理的因子は 7 点，身体的因子は15点，性機能因子は17点であった．

治療経過：2003年 8 月 1 日より，hCG 5,000単位および hMG 150単位を週 2 回より開始した．治療直後より勃起力の改善を自覚し，治療後12カ月の時点で血中テストステロンは 463 ng/dl，遊離テストステロンは 12.0 pg/ml と正常化していた．また，LH は 1.3 mIU/ml，FSH は 4.4 mIU/ml と若干の増加を示し，PRL は治療経過中 5.2～9.6 ng/ml と正常範囲を推移した．握力は右 48 kg，左 50 kg で変化を認めなかったが，BMI は21.6から20.3に低下し，髭は 2 日に 1 回剃るようになっていた．陰茎長は 4.5 cm から 7 cm，精巣容積は両側とも 8 ml から 14 ml に増加し，陰毛も Tanner 分類Ⅱ度からⅣ度へ発達していた

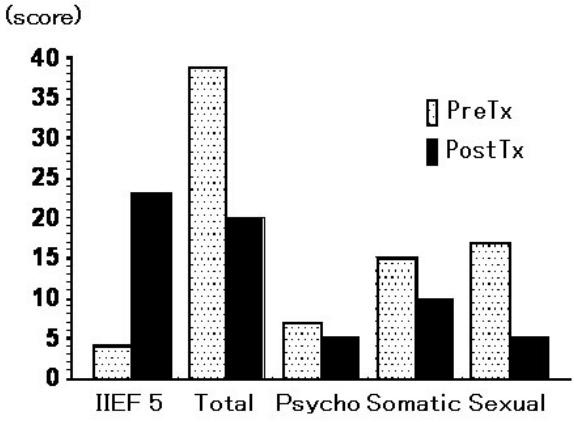

Fig. 5. Changes of IIEF 5 and AMS at admission and 12 months after treatment. The score of IIEF 5 and AMS after treatment has been improved as compared with that before treatment, respectively.

Table 1. Treatments in men with secondary hypogonadism[10~13)]

治療法	T補充療法	GnRH 療法	hCG-hMG 療法
利点	2-4 週間に 1 回の筋肉注射でよい.	生理的な分泌様式をとることが可能.	hCG 単独でも造精能が得られる場合がある.
欠点	Negative feedback によりゴナドトロピンが抑制され，精巣が萎縮する．→挙児希望例には向かない．前立腺肥大症，前立腺癌の危険性がある.	半減期が短いため自動注入ポンプの携帯が必要→日常生活においてQOL の妨げとなるおそれがある.	週に 2-3 回という頻回の筋肉注射が必要→通院が困難となる可能性がある.

(Fig. 3，4)．治療後12カ月における精液検査では精液量 2.0 ml，精子濃度 59×10^6/ml，精子運動率66%，精子奇形率18%へそれぞれ改善していた.

治療後12カ月における IIEF5 は23点であり，AMS は総スコアが20点であり，心理的因子は 5 点，身体的因子は10点，性機能因子は 5 点であった (Fig. 5)．また，治療中に臨床症状および血液検査（血色素量，血糖，PSA を含む）にて明らかな副作用を認めなかった.

考　　察

Kallmann 症候群は，嗅覚の低下ないし消失を伴う低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であり，男性では類宦官症や女性化乳房を，女性では視床下部性の原発性無月経を呈する．1944年 Kallmann ら[8)]による報告に始まり，男性で 1 万人に，女性に 5 万人に 1 人程度での発症が報告されている．病因としては，一部共通の発生経路を介する GnRH および嗅覚のニューロンの視床下部への遊走障害が考えられている．両ニューロンの発達に関与する KAL 遺伝子[1)]が同定され，その後も多数の報告がみられる．KAL 遺伝子は家族内発生では発見率が高いとされているが，散発例では 5～8 %と低率であること[3)]，また本人が希望せず，自験例では遺伝子診断を行っていない．加えて，検出率の高い異常所見である頭部 MRI の嗅裂，嗅裂の低～無形性[3)]についても，自験例では異常を認めなかった．しかし，そのことにより Kallmann 症候群が否定されるものではなく[9)]，自験例では嗅覚の低下および低ゴナドトロピン性性腺機能低下症という臨床所見に基づいて診断した.

Kallmann 症候群などの二次性精巣機能不全症の治療として，二次性徴および造精能の誘導を目的に，GnRH 間欠的皮下注射あるいは hCG（LH 作用により Leydig 細胞に働きテストステロンの生成を促進）-hMG（FSH 作用により Sertoli 細胞に働き精子形成を促進）療法が行われる．両者の有効率に有意な差はなく，どちらの治療法も患者の希望により選択可能であるとされている[10)]．テストステロン補充療法を含む治療法の長所と短所を Table 1 に示した．自験例では患者の希望により hCG-hMG 療法を選択し，血中テストステロン，遊離テストステロンの正常化とともに，男性化および妊孕能が期待できる精液所見の獲得に成功した．しかしながら，わが国においての二次性精巣機能不全症に対するこれらの治療成績は，精液所見の改善率でみると25.0～71.4%とされており[11)]，今後，より簡便で有効性の高い製剤あるいは治療法の開発が望まれる.

前述のごとく，本症候群の治療のゴールとして二次性徴および造精能の誘導が挙げられるが，その他にも，患者が抱える身体的コンプレックス，性的あるいは心理的な問題など，解決すべき問題は多い．自験例では治療前後において IIEF5 および AMS により，自覚的症状の改善を評価し得た．AMS は治療前後で39点から20点に低下したが，これは AMS の重症度分類では「中等度障害」から「障害なし」まで改善したことを表している．すべての項目で点数は低下していたが，特に性機能因子に関しては「重度障害」から「障害なし」まで改善していた．また，治療後の IIEF5 も23点と，正常とされる22点以上に改善していた．もともと，AMS は男性更年期症状の定量化，治療効果の評価を目的に開発された質問票であるが，今回の症例のように性腺機能低下症に対する治療効果の評価に関しても有用である可能性が考えられた.

Kallmann 症候群のみならず，性腺機能低下症患者に対する QOL を含めた治療を考えていく上で，性機能や男性更年期症状のみならず，心理面あるいは社会面に関する治療効果の評価と，それに基づいた治療法の選択などが，今後重要になるものと考えられた.

文　　献

1) Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al.: A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature **353**: 529-536, 1991
2) Schwanzel-fukuda M, Bick D and Pfaff DW: Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Brain Res Mol Brain Res **6**: 311-326, 1989.
3) 白石晃司，内藤克輔：Kallmann症候群の 1 例；診断における頭部 MRI の有用性．泌尿紀要 **46**：509-512，2000
4) Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al.: The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology **49**: 822-830, 1997

5）Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al.: A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. Aging Male **2**: 105-114, 1999
6）伊藤直樹，塚本泰司：男性更年期の概念．医のあゆみ **205**: 380-384, 2003
7）Marshall WA and Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child **45**: 13-23, 1970
8）Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic **48**: 203-236, 1944
9）Abujbara MA, Hamamy HA, Jarrah NS, et al.: Clinical and inheritance profiles of Kallmann syndrome in Jordan. Reprod Health **24**: 5, 2004
10）Buchter D, Behre HM, Kliesch S, et al.: Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. Eur J Endocrinol **139**: 298-303, 1998
11）野口和美：二次性精巣機能不全症．ホルモンと臨 **50**：579-583，2002
12）玉井伸哉，堀　尚明：性腺機能症の内科的治療．小児診療 **65**：1644-1648，2002
13）Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, et al.: Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. Eur J Endocrinol **147**: 617-624, 2002

(Received on November 2, 2005
Accepted on February 27, 2006)