

Kallmann 症候群の 1 例 : 診断における 頭部 MRI の有用性

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 内藤克輔教授)
白石 晃司, 内藤 克輔

A CASE OF KALLMANN SYNDROME: DIAGNOSTIC USEFULNESS OF CRANIAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Koji SHIRAISHI and Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

We report a case of Kallmann syndrome in which the cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of the olfactory tract were useful in making the diagnosis. A 20-year-old male who complained of delayed puberty was referred to our hospital in November 1998. He presented with hypogonadism and anosmia. The plasma levels of testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) were low. Pituitary and Leydig cell functions were normal by the LH-releasing hormone test and human chorionic gonadotropin (hCG) loading test, respectively. The karyotype was normal (46, XY). The smell test showed anosmia. After administration of hCG, a good response of plasma testosterone level and masculinization were recognized. Cranial MRI findings revealed an absence of olfactory bulbs and hypoplastic olfactory sulci. These MRI findings are characteristic of Kallmann syndrome and allowed us to confirm our diagnosis, in addition to classically used endocrinological and olfactory examination.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 509-512, 2000)

Key words : Kallmann syndrome, MRI

緒 言

Kallmann 症候群は視床下部における LH-RH 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が、その病因は Gn-RH 細胞の視床下部への遊走障害であると考えられており¹⁾、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) により嗅球、嗅裂の形成異常が報告されている²⁻⁵⁾。頭部 MRI による嗅球-嗅索系の異常を検出した Kallmann 症候群の 1 例に、本症候群における頭部 MRI を用いた診断について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 20歳, 男性

主訴 : 第 2 次性徴の遅延

既往歴 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 母親が第 2 次性徴の遅延を心配し、近医を受診す。精査加療目的にて 1998 年 11 月 30 日当科に紹介受診。

初診時現症 : 身長 160 cm, 体重 50 kg, arm span 150 cm。精巣容積は両側 1 ml 以下 (山口大式 orchidometer), 陰毛の欠如を認め Tanner の分類で genital stage は 1 度, pubic hair は 1 度であった

(Fig. 1A)。腋毛、顎髭、変声は認めなかった。直腸診にて極小な前立腺を触れた。問診にて嗅覚の低下が疑われた。その他に奇形、合併症、知能低下は認めなかった。

検査成績 : 血液一般, 生化学, 尿検査では特に異常所見なし。内分泌学的には, 血中テストステロン 19.5 ng/dl (250~1,100), LH 0.11 mIU/ml (1.7~8.6), FSH 0.71 mIU/ml (1.6~11.0), PRL 550.7 ng/ml (57~357)。LH-RH 負荷試験 (LH-RH 0.1 mg, i.v.) では正常な反応を示し (LH : 0.00, 2.11, 2.34, 2.04, 1.75 mIU/ml, FSH : 0.52, 1.70, 2.37, 2.53, 2.62 mIU/ml。それぞれ負荷前, 30分, 60分, 90分, 120分), 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 11.2 ng/dl から負荷後 44.9 ng/dl と反応が認められた。手根骨 X 線撮影にて骨端線の閉鎖は認められなかった。染色体検査は 46, XY であった。嗅覚の精査を当院耳鼻咽喉科に依頼した。アリナミンテストでは無反応であった。オルファクトメーターにて芳香臭, 酢酸臭, 腐敗臭すべてにおいて嗅覚の低下を認めた。以上より, Kallmann 症候群と診断した。また頭部 MRI にて両側嗅球の欠損, 嗅裂の低形成を認めた (Fig. 2A)。脳下垂体は正常であった。

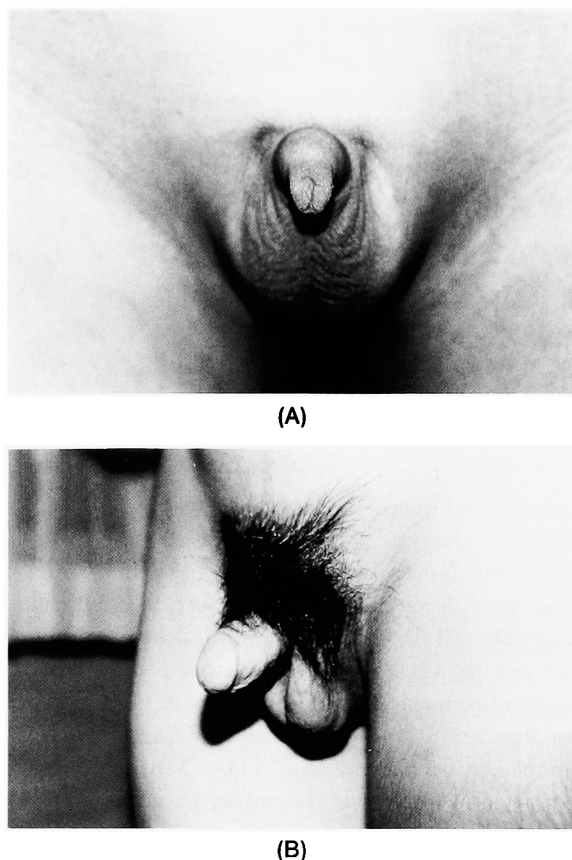


Fig. 1. Photographs of external genitalia at admission (A) and 6 months after treatment of hCG (B). No masculinization was recognized (Tanner's classification: genitalia 1, pubic hair I) before the treatment.

治療経過：1999年2月15日より、hCG 5,000単位/週より開始した。治療1カ月において血中テストステロンは264 ng/dl と正常化し、6カ月において陰茎の増大、精巣容積の増加（右4 ml, 左4 ml）、陰毛の増加を認めるなど外陰部の発達を認めた（Fig. 1B）。勃起を認めるようになるも射精は不可能である。性欲は認めていない。

考 察

哺乳類をはじめ、より下等の脊椎動物においても嗅覚系と性腺系は密接に関連しており、例えばフェロモンによる性行動の大部分は嗅覚系を介して行われるというメカニズムは普遍的に保存されている⁶⁾ ヒトにおいて嗅覚と性腺機能低下を同時に伴う Kallmann 症候群のような病態が存在することは進化的にも興味深い。

本症候群は、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、1944年 Kallmann らによる報告例に始まり⁷⁾、男性で1/5万人、女性で1/10万人の頻度での発症が報告されている⁸⁾ 伴性劣性遺伝、常染色体劣性遺伝、染色体優性遺伝といった

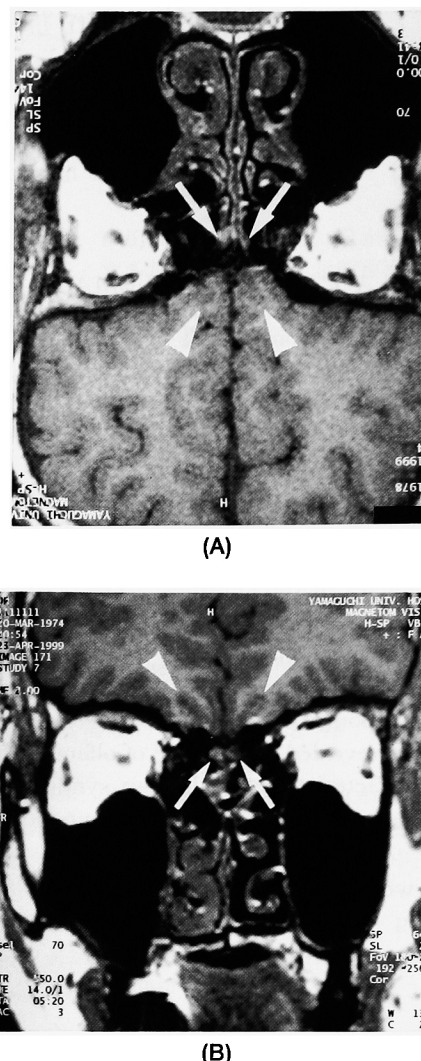


Fig. 2. Cranial MRI findings (T1-weighted imaging) of the patient (A) and of 29-year-old man with normosmia and established fertility (B). Absence of olfactory bulb (arrow) and hypoplasia of olfactory sulci (arrow head) are demonstrated in the patient.

遺伝形式で家族内発症を呈するものがあることと、嗅覚低下と性腺機能低下に加え、顔面奇形（口蓋裂、ウサギ唇）、色覚異常、無腎症、難聴、糖尿病、停留精巣、女性化乳房、手指の異常、心血管系の異常、痙性四肢麻痺、魚鱗症などの合併例が存在することから以前より何らかの遺伝子異常が想定されていた。1991年、2つのグループにより Xp22.3 領域に存在する Kallmann 症候群に関する遺伝子（KAL 遺伝子）が同定され^{9,10)}、その後本症患者において KAL 遺伝子の変異が報告されている^{11,12)} KAL 遺伝子は14個の exon で構成され、塩基配列から予測される蛋白は679個のアミノ酸から成るが¹³⁾、WAP core motif を含む cysteine-rich region や fibronectin type III 類似構造を持つことから⁹⁾、神経の遊走、接着に関与する遺伝

子と考えられていた。Xp22.3 領域を欠損した本症の剖検例のゴナドトロピン放出ホルモン (Gn-RH) の免疫組織化学染色により, Gn-RH 細胞および神経細胞が視床下部に存在しなかったことより Kallmann 症候群の病因は Gn-RH 細胞の鼻部の嗅原基から視床下部への遊走障害であると考えられている¹⁾ Truwit らは頭部 MRI にて upper nasal vault と forebrain の間の軟部組織に mass を指摘しており neuron の遊走の途中で遊走が止まったことにより生じたものであると報告している²⁾

本症例群の確定診断は内分泌学的検査 (LH, FSH, testosterone 値), 負荷試験 (LH-RH 試験, hCG 試験) とオルファクトメーターによる嗅覚検査によってなされるが, 上記のごとき病因を考慮すると頭部 MRI による嗅球—嗅索系の形態的な評価が最も直接的, 本質的な診断法となりえる。妊孕性が確認され嗅覚異常を示さない正常男性の嗅球, 嗅裂の頭部 MRI 像を Fig. 2B に示す。MRI を用いた診断については, 嗅球, 嗅裂の低〜無形成が報告されている²⁻⁵⁾が, それらの報告例を集計すると両側または片側の嗅球も低〜無形成を認めたものは36例中31例 (86.1%), 嗅裂の低〜無形成を認めたものは36例中25例 (69.4%) であり, 嗅球または嗅裂のいずれかに異常を認めた症例は36例中34例 (94.4%) を占め, 頭部 MRI において異常所見の高い検出率が示されている。また, upper nasal vault と forebrain の間の mass といった特徴的な所見が認められ²⁾。本症例のように血中プロラクチン値の上昇しているような症例においては下垂体腫瘍をはじめとする脳腫瘍の鑑別にも役立つと考えられる。なお, 本症例における血中プロラクチン値は治療前の再検査および経過観察中の測定で正常範囲内であった。

KAL 遺伝子の異常が報告されていることから, 遺伝子診断も可能である。しかし, その異常は, point mutation から insertion, deletion, frame shift, stop codon の出現, splicing の異常など多岐にわたり, 遺伝子異常の検出には sequence が望まれるものの, 上述したごとく KAL 遺伝子は14個の exon から成り, かなりの手間と時間が必要であり実用的ではない。また, 本症例群は66〜81.3%が散发性で^{14,15)}, 散发性の症例のうち KAL 遺伝子異常の存在は5〜8%と推定されており¹⁴⁾, 頻度の上でも遺伝子診断は実用的ではない。KAL 遺伝子の promoter 領域の異常や常染色体異常の存在も想定される。以上より臨床的には遺伝子異常の有無の検索の有用性は低いが, ニワトリにおいて遺伝子詳細な解析がなされているように¹⁶⁾。ヒトにおいてどの遺伝子異常がどういう表現型をとるのかを解析するという点で意義があると考えられる。

嗅覚異常, 性腺機能低下といった臨床症状も単一ではない。性腺機能低下に関しては fertile eunuchoidism を呈する症例の報告があり¹⁷⁾, 嗅覚異常に関してもその程度に差が認められる¹⁸⁾。嗅覚異常の程度と性腺機能低下の程度の相関の有無については一定の結論はない^{17,18)}。頭部 MRI による嗅球-嗅索系の形態の評価, 遺伝子異常の有無は, 嗅覚異常や性腺機能低下, また上述したような他の奇形といった表現型の heterogeneity を分類する上でも重要なパラメーターに成りえると考えられ, 今後多数例での検討が必要である。

治療については他著に詳細に述べられている¹⁹⁾。Kallmann 症候群は2次性性腺機能低下症であり, 低ゴナドトロピンの期間が下垂体腫瘍術後の症例より長い傾向にあるものの, 造精機能の発現においては他の特発性無精子症に比べると十分に内分泌療法に反応する疾患である。よって Leydig 細胞からの内因性のテストステロンを産生させるべく LH-RH analogue, hCG/hMG 療法が第一選択となり得る。われわれは男性化の誘導とその簡便性および確実性より, 治療初期は hCG 療法単独で男性化の反応を調べている。上記内分泌療法により自然妊娠例も多数報告されているが, かりに乏精子症, 無精子症であっても ART (artificial reproductive technology) の併用により大部分の症例で妊娠, 出産が可能であると考えられる。適切な内分泌療法と共に種々の非ホルモン療法²⁰⁾の併用により上記 ART に精子を供することが可能であると考えられる。しかし, いくら spermatogenesis を誘導しても患者本人に結婚の願望がなければこれらの治療は無意味で, 男性化の誘導のみならばテストステロン補充のみで十分である。本症例においては外性器をはじめとする身体的な第二性徴は良好であるものの, 性欲をはじめ精神面での男性化は十分ではない。今後, 本症候群のような性腺機能低下症の患者をフォローアップするにあたり, 脳の性分化の客観的な評価法が求められ²¹⁾, また内分泌療法と共に可能な範囲での精神面でのサポートが必要であると考えられる。

結 語

Kallmann 症候群の1例を頭部 MRI 所見と共に報告した。本症候群の発生原因から考えて, 頭部 MRI は本症の診断に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会山口地方会において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Truwit CL, Barkovich AJ, Crumbach MM, et al.: MR imaging of Kallmann syndrome, a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems. *AJNR* **14**: 827-838, 1993
 - 3) Yousem DM, Turner WJD, Li C, et al.: Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *AJNR* **14**: 839-843, 1993
 - 4) Knorr JR, Ragland RL, Brown RS, et al.: Kallmann syndrome: MR findings. *AJNR* **14**: 845-851, 1993
 - 5) Vogl TJ, Stemmler J, Heye B, et al.: Kallmann syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging *Radiology* **191**: 53-57, 1994
 - 6) William C, Agosta, 木村武司訳: 分子メッセンジャー. フェロモンの謎. pp. 1-9, 東京科学同人, 東京, 1995
 - 7) Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* **48**: 203-206, 1944
 - 8) Jones JR and Kemmann E: Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstet Gynecol Annu* **5**: 443-446, 1976
 - 9) Franco B, Giuoli S, Pragliola A, et al.: A gene defect in Kallman's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* **353**: 529-536, 1991
 - 10) Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, et al.: The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* **86**: 423-435, 1991
 - 11) Bick D, Franco B, Sherins RJ, et al.: Intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* **326**: 1752-1755, 1992
 - 12) Hardelin JP, Levilliers J, Del Castillo I, et al.: X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**: 8190-8194, 1992
 - 13) del Castillo I, Cohen-Salmon M, Blanchard S, et al.: Structure of the X-linked Kallmann syndrome gene and its homologous pseudogene on the Y chromosome. *Nat Genet* **2**: 305-310, 1992
 - 14) Georgopoulos NA, Pralong FP, Seidman CE, et al.: Genetic heterogeneity evidenced by low incidence of KAL-1 gene mutations in sporadic cases of gonadotropin-releasing hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 213-217, 1997
 - 15) 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
 - 16) Legouis R, Lievre CA, Leibovici M, et al.: Expression of the KAL gene in multiple neuronal sites during chicken development. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 2461-2465, 1993
 - 17) Wortsman J and Hughes L: Case report: olfactory function in a fertile eunuch with Kallmann syndrome. *Am J Med Sci* **311**: 135-138, 1996
 - 18) Lutz B, Kuratani S, Rugarli EI, et al.: Expression of the Kallmann syndrome gene in human fetal brain and in the manipulated chick embryo. *Hum Mol Genet* **3**: 1717-1723, 1994
 - 19) 徳永 葉, 田中啓幹: 男子性器發育不全の治療. 特に Kallmann 症候群の治療について. *思春期学* **14**: 267-271, 1996
 - 20) 瀧原博史, 中村金弘: AIH の工夫 **4**: 薬物療法の併用. *臨婦産* **51**: 1184-1188, 1997
 - 21) 松本 明: 内分泌攪乱物質 (環境ホルモン) と脳の発達—脳の性分化を中心として. *性差医学* **6**: 62-68, 2000

(Received on January 17, 2000)
(Accepted on April 10, 2000)