

Kallmann 症候群の 1 例

県立岐阜病院泌尿器科 (部長: 酒井俊助)

小出 卓也, 山羽 正義, 伊藤 康久, 酒井 俊助

A CASE OF KALLMANN'S SYNDROME

Takuya KOIDE, Masayoshi YAMAHA, Yasuhisa ITO and Shunsuke SAKAI

From the Department of Urology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

(Chief: Dr. S. Sakai)

A 13-year-old boy visited our hospital with the chief complaint of right undescended testis and retardation of secondary sexual characteristics. Central hyposmia and sensorineural hearing loss were found. The plasma levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) were low and the reaction to LH-releasing hormone (RH) test was poor. After repeated LH-RH tests, a good response in plasma levels of LH and FSH was observed. The diagnosis of Kallmann's syndrome was made from the above findings. The testicular biopsy specimen from him showed immature testis without any developed Leydig or Sertoli cells. To induce secondary sexual characteristics, 2000 I.U. of human chorionic gonadotropin (hCG) was administered to him twice a week for 3 months. The administration of hCG resulted in elevation of plasma testosterone level, swelling of testes, increase of pubic hair and spurt of height.

Key words: Kallmann's syndrome, Hypogonadotropic hypogonadism, Undescended testis, Sensorineural hearing loss

緒 言

嗅覚異常を伴う低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は Kallmann 症候群と呼ばれ¹⁾, 停留睪丸, 難聴, 色盲, 兎唇口蓋裂など種々の先天的異常を伴うことがあり²⁾, 近年内外における報告数も増加している. 今回, われわれは停留睪丸と難聴を伴った Kallmann 症候群の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 13歳, 男子
主訴: 右停留睪丸および二次性徴の遅れ
家族歴: 特記すべきことなし
現病歴: 正常分娩にて出生. 生下時体重は 3,110 g. 生下時より右停留睪丸および左睪丸が小さいことを指摘され, 3 歳から 6 歳まで hCG 療法を施行された. 1985年 7 月, 上記主訴にて当科を受診. なお, 幼少時より嗅覚が鈍いことに気づいていた.

現症: 身長 148.4 cm (−1SD), 体重 49 kg (肥満度 28%), 胸腹部特に異常所見なし. 陰茎長 4 cm, 睪丸は右停留睪丸で触知せず, 左は 0.9×1.7 cm と年齢に比し小さかった. 恥毛は 2 本のみ認め, 腋毛は認め

なかった (Fig. 1).

検査所見: 一般血液, 血清化学検査では異常を認めず, 染色体は 46XY normal karyotype で, 骨年齢は 13 歳であった. 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嗅覚障害と診断された. また, 左右とも 5~25 dB の感音性難聴を認めた. 眼科的検査, 頭部 CT, IVP では異常を認めなかった.

内分泌学的検査: 各種のホルモンの基礎値を Table 1 に示す. 血漿テストステロン, LH および FSH が低値のほかは, いずれも正常であった. TRH 負荷試験での TSH および PRL の反応は正常で, Arginine 負荷試験でも GH は正常反応を示した. hCG 5,000 単位 3 日間筋注では, 血漿テストステロンの上昇は認められなかった. LH-RH test では, LH, FSH とともに低反応であり, LH-RH 200 µg 6 日間連続負荷後の LH-RH test では, LH, FSH とともに明らかな反応がみられた (Fig. 2).

睪丸生検: 右睪丸固定術を 1985 年 10 月 3 日施行. 右睪丸は 0.8×1.5 cm で atrophic であり, 組織所見は年齢に比してやや未熟な精細管で, spermatogenesis は認めず, 間質の Leydig 細胞も乏しかった

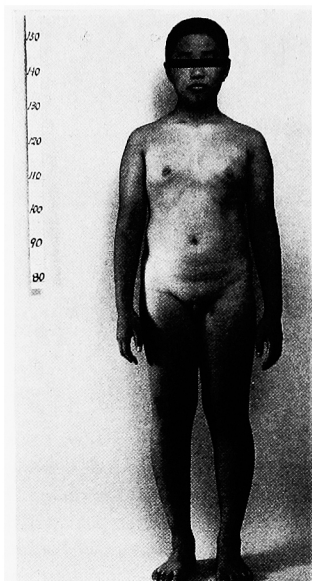


Fig. 1. 全身像.

Table 1 内分泌学的検査.

T_3 (ng/dl)	136	testosterone	1.0 (ng/ml)
T_4 (μ g/dl)	9.8		
TSH (μ U/ml)	2.6	E_1 (pg/ml)	41.5
LH (mIU/ml)	3.3	E_2 (pg/ml)	10.0 以下
FSH (mIU/ml)	1.95 以下	E_3 (pg/ml)	5.0 以下
PRL (ng/ml)	5.8		
DHEA (ng/ml)	2.0	17KS (ng/day)	4.29
DHEA-S (ng/ml)	1280	17OHCS (ng/day)	5.85

TRH 負荷試験			
TSH (μ U/ml)	2.6	→	12.4
PRL (ng/ml)	3.5	→	31.1

Arginine 負荷試験			
GH (ng/ml)	7.0	→	29.0

hCG 試験			
	5000単位×3日		
	前	↓	1 2 3日
testosterone (ng/ml)	1.0	0.3	0.8 0.6

(Fig. 3).

以上より, hyposmia を伴った hypogonadotropic hypogonadism であり, Kallmann 症候群と診断した. 二次性徴発現の目的で, hCG 2,000 単位週 2 回の筋注を開始し, 3 カ月目より血漿テストステロンの上昇を認め, 睪丸の腫大, 恥毛の増加, 身長のスパートなどの二次性徴の出現を認めた (Fig. 4). 現在は hCG 3,000 単位週 2 回筋注に加え, hMG 75 単位週 3 回の筋注により加療中である.

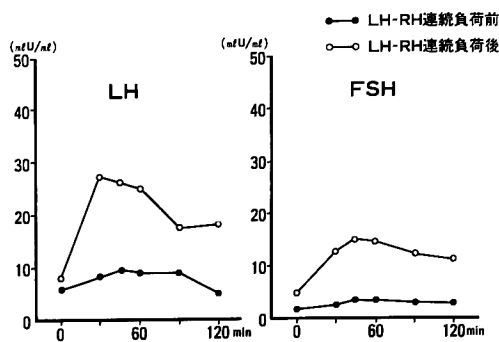
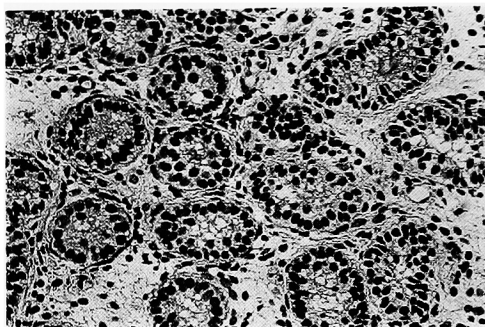
~LH-RH200 μ g6日間連続皮下注前後~Fig. 2. LH-RH test (100 μ g iv).

Fig. 3. 睪丸病理組織所見 (H&E 染色).

考 察

Kallmann 症候群は嗅覚脱失ないし低下を伴う低ゴナドトロピン性の性腺機能低下症であり, 1944 年 Kallmann らにより最初に報告された¹⁾ 本症の病因としては視床下部の LH-RH 分泌不全が考えられている²⁾. 嗅球と視床下部外側野は medial forebrain bundle により解剖学的に連絡し, 嗅球形成不全が視床下部の機能障害をきたし, LH-RH 分泌不全を介して性腺機能低下をきたす可能性が示唆されている. 合併症としては, 停留睪丸, 難聴, 女性化乳房, 色覚異常, 知能障害, synkinesis, 口蓋裂などが報告されており^{1,2,4)}, 自験例でもそのいくつかが認められた. 近藤ら⁵⁾の 67 例の集計では, 男女比は 6 : 1 で男に多く, 染色体検査では男女とも全例 46XY, 46XX であった. 家族内発生も 9 例 (18.7%) に認められ, 伴性劣性遺伝⁶⁾, 常染色体優性遺伝⁷⁾, 常染色体劣性遺伝⁸⁾ など諸説があるが, 自験例のように大半は散发性であった.

LH-RH 投与に対する血中 LH, FSH の反応は, 井林ら⁹⁾の報告では低~無反応が 85%, 正常反応が 15% であるが, LH-RH 連続負荷試験では, 血中 LH

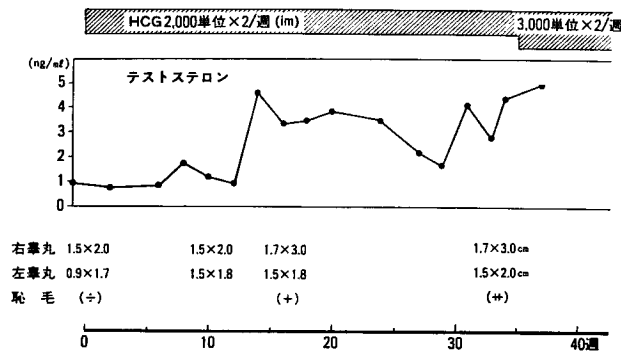


Fig. 4. hCG 療法の経過.

反応の改善が79%に見られている。連続負荷試験においても血中 LH 分泌が明らかに反応しないものは、原発性下垂体機能障害の疑いもたれる。LH-RH 1回投与で無反応だが、連続負荷で明らかな反応を示したものは自験例を含めて、長期間の内因性 LH-RH 分泌欠乏により二次的に下垂体機能低下を示していたものと考えられる。性腺においても同様の二次的機能低下が見られ、自験例でも hCG 5,000 単位3日間投与では血中テストステロンの増加は認められなかったが、長期 hCG 投与により血中テストステロンは増加した。

本症の治療目的は、二次性徴の発現、造精機能の導入、妊孕性の獲得である。治療方法としては理論上は LH-RH の投与が望ましいが、LH-RH の生物学的半減期が非常に短く、血中 LH, FSH の上昇持続時間も短時間であるので、持続的に血中 LH, FSH を維持するには少なくとも1日2～3回の注射が必要であり実際的ではない。高活性で長期作用のある LH-RH の analog の鼻粘膜噴霧法もあるが、逆に下垂体・性腺の機能を低下抑制してしまうという報告もあり¹⁰⁾、まだ今後の検討が必要とされる。そこで実際には、主として LH 作用として hCG, FSH 作用として hMG が利用されている。まず hCG 投与にて Leydig 細胞および Sertoli 細胞の機能を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されているが、近藤ら⁵⁾の統計では4.5%にしか造精能導入はみられていない。自験例では hCG 2,000 単位週2回筋注により約3カ月で二次性徴の出現を認め、現在は hCG 3,000 単位週2回筋注に加え hMG 75 単位週3回筋注で加療中である。本邦の Kallmann 症候群の症例報告時の平均年齢が24～25歳⁵⁾であるのに比し自験例の治療開始年齢が低いことから造精能導入に対し期待をもち経過を観察中である。

結 語

停留辜丸と難聴を伴った Kallmann 症候群の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第154回日本泌尿器科学会東海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) 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
- 3) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility. *Andrologia* 11: 77-107, 1979
- 4) Males JL, Townsend JL and Schneider RA: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia-Kallmann's syndrome. *Arch Intern Med* 131: 501-507, 1973
- 5) 近藤福次, 藤井敬三, 岡村康晴, 徳中莊平, 高村孝夫, 八竹 直: Kallmann 症候群の2例, 泌尿紀要 32: 129-134, 1986
- 6) Sparker RS, Simpson RW and Paulsen GA: Familial hypogonadotropic hypogonadism with anosmia. *Arch Intern Med* 121: 534-538, 1968
- 7) Santen RJ and Paulsen GA: Hypogonadotropic eunuchoidism. 1. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 47-54, 1973
- 8) Hockaday TRD: Hypogonadism and lifelong anosmia. *Postgrad Med J* 42: 572-574, 1966
- 9) 井林 博, 岡嶋泰一郎: Kallmann 症候群. 日本臨床 40: 352-353, 1982

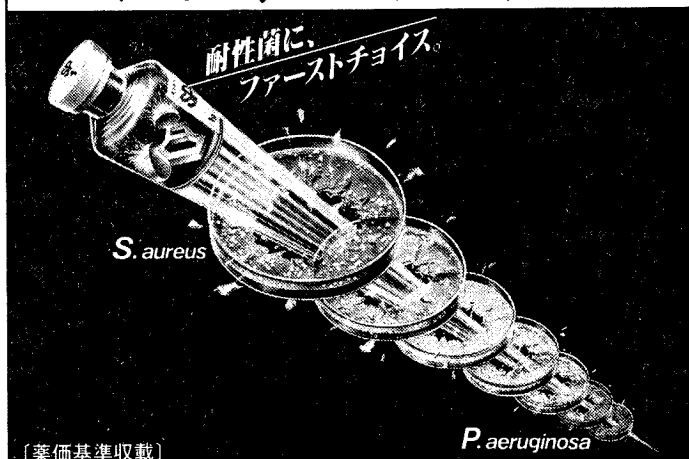
- 10) Sandow J, Rechenberk WV, Jerzabek G and Stoll W: Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing

hormone-releasing hormone. Fertil Steril 30: 205-209, 1978

(1987年3月3日受付)

β -ラクタマーゼ阻害剤配合の世界初のセフェム系抗生剤

広く、鋭く、叩く。



〈効能・効果〉ブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス・ブルガリス、プロテウス・ミラリス、プロテウス・モルガニー、プロテウス・レグリス、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうちセフォペラゾン耐性で本剤感性菌による下記感染症。敗血症、感染性心内膜炎、外傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、腎盂腎炎、膀胱炎、胆のう炎、胆管炎、肝膿瘍、腹膜炎(含、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍)、子宮付属器炎、子宮内感染、骨髄死腔炎、子宮旁結合組織炎、バルトリン腺炎。

〈剤形・包装〉スルペラゾン静注用0.5g:10バイアル、スルペラゾン静注用1g:10バイアル

※使用上の注意、取扱い上の注意、用法・用量は添付文書をご参照ください。

複合抗生物質製剤
SP[®] スルペラゾン[®]
Sulperazon[®] 静注用
静注用スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム(略号SBT/CPZ)

Pfizer

科学を世界の向上のために
台糖ファイザー株式会社
東京都新宿区西新宿2-1-1 新宿三井ビル 〒163