

男性不妊症精査中に発見された Kartagener 症候群の 1 例

森 亘平, 湯村 寧, 竹島 徹平, 山中 弘行

黒田晋之介, 三條 博之, 保田 賢吾, 野口 和美

横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科

A CASE OF KARTAGENER'S SYNDROME IN INFERTILE MALE PATIENTS

Kohei MORI, Yasushi YUMURA, Teppei TAKESHIMA, Hiroyuki YAMANAKA,

Shinnosuke KURODA, Hiroyuki SANJO, Kengo YASUDA and Kazumi NOGUCHI

The Department of Reproductive Medicine Center, Yokohama City University Medical Center

The patient was a 33-year-old man attending the infertility clinic with primary infertility of 3 years duration. The semen examination showed oligozoospermia and suspected primary male infertility. He had a history of chronic sinusitis and respiratory disease. His chest X-ray showed dextrocardia. Abnormality of the ultrastructure of the cilia of the tract epithelium was found by electron microscopy, and further examination revealed bronchoectasis. We gave him a diagnosis of Kartagener syndrome from these findings. Kartagener syndrome consists of bronchiectasis, sinusitis and situs inversus and is considered a form of primary ciliary dyskinesia (PCD). PCD is also a cause of motor impairment of sperm flagella. This case had successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from the patient.

(Hinyokika Kiyo 61 : 509-513, 2015)

Key words : Kartagener's syndrome, Male infertility

緒 言 症 例

Kartagener 症候群は内臓逆位, 気管支拡張症, 慢性副鼻腔炎を 3 徴とする疾患として 1933 年に Kartagener によって定義された¹⁾. 全身の線毛 (鞭毛) の先天的な運動機能障害が認められ, 精子鞭毛の運動障害を起こすことから男性不妊の原因となることが知られている. 今回われわれは男性不妊症の治療中に本疾患を経験したため, 文献的考察を加え報告する.

**Fig. 1.** Chest X ray showed dextrocardia.

患者 : 33 歳, 男性 (妻 31 歳)

既往歴 : 肺炎, 副鼻腔炎を頻回に繰り返していた.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2 年 9 カ月の不妊を主訴に近医を受診. 精液検査で乏精子症を指摘され, 男性不妊症精査目的に当科紹介受診となる. 幼少期から右胸心を指摘されていた.

身体所見 : 身長 176 cm, 体重 69 kg, バイタルサイン異常なし. 両側精索静脈瘤 (grade 2) を認めていた.

精巣体積 : 右 20 ml, 左 20 ml, 硬結などの異常所見なし.

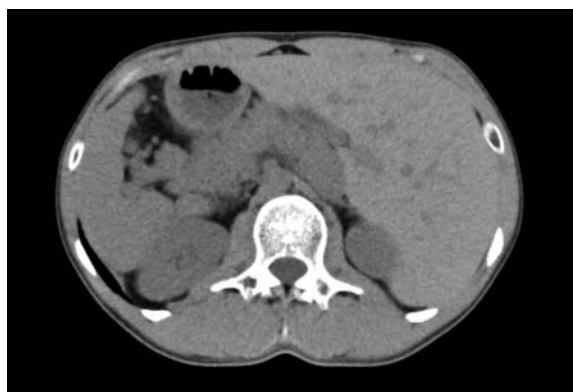
**Fig. 2.** Computed tomography of abdomen showed visceral inversion.



Fig. 3. Electron microscope image of the bronchial cilia. A: Loss of outer dynein arms (circle). B: Normal structure. C: Figure of normal structure of cilia.

末梢血・生化学的所見：異常所見なし。

血中ホルモン濃度：プロラクチン 5.1 ng/ml (3.6~12.8 ng/ml), LH 2.7 mIU/ml (1.7~8.6 mIU/ml), FSH 4.4 mIU/ml (2~8.1 mIU/ml), テストステロン 5.98 ng/ml (2.00~7.60 ng/ml)。

精液所見：精子濃度 3.57×10^6 /ml, 運動率4.11%と乏精子症ならびに精子無力症であった。

胸部レントゲン：右胸心 (Fig. 1)。

胸腹部骨盤部 CT：内臓逆位 (Fig. 2)。

受診後経過：Grade 2 の両側精索静脈瘤と高度の乏精子症ならびに精子無力症を認め、内服治療として methylcobalamin (メチコバール®) 1,500 µg/日を開始した。繰り返す副鼻腔炎の既往と右胸心の存在から Kartagener 症候群が疑われ、呼吸器内科受診とした。胸部 CT 所見で気管支拡張所見を認めたため、気管支鏡を用いて上皮生検を施行した。気管支上皮の病理結果は慢性炎症を認め、電子顕微鏡像では気管支線毛の外腕 dynein 欠損 (Fig. 3) を認めた。Kartagener 症候群の 3 徴である慢性副鼻腔炎、内臓逆位、気管支拡張症を満たし、腺毛の超微細構造異常を認めたため診断を確定した。精子鞭毛の構造異常は確認していないが、気管支線毛構造異常の存在から精子鞭毛の運動障害の可能性が示唆されたため内服治療、精索静脈瘤の治療の効果は期待できないと判断し早期の生殖補助技術 (assisted reproductive technology; 以下 ART) 導入の方針とした。その後患者は紹介元の施設にて細胞質内精子注入 (Intra Cytoplasmic Sperm Injection: 以下 ICSI) を施行し partner の妊娠出産に至っている。

考 察

原発性線毛機能不全症 (immotile cilia syndrome 又は primary ciliary dyskinesia: 以下 PCD) とは線毛 (鞭毛を含む) の先天的な超微形態的欠損に基づく機能不全症であり、大部分が常染色体劣性遺伝による先天的疾患である²⁾。1981年に診断基準が Afzerius によって定義され (Table 1), 慢性副鼻腔炎、内臓逆位、気管支拡張症の 3 兆候を満たすものを Kartagener 症候群と

Table 1. The criteria of primary ciliary dysfunction

下記の I および II の 4 項目中 1 項目以上を併せ持つ

- | | |
|----|--|
| I | 小児期早期から慢性気管支炎、鼻炎を有する |
| II | 1) 患者あるいはその血縁内に内臓逆位を認める
2) 生きているが動かない精子を有する
3) 気道クリアランスの消失あるいは顕著な低下を示す
4) 気道線毛に本症に特有な超微細構造の欠損を認める |

呼び PCD の一部分症とされている。

PCD の頻度は約 2 万人に 1 人といわれ欧米人と比較し日本人は多いとされている¹⁾。このうち Kartagener 症候群は PCD の約半数を占める。脊椎動物の左右軸決定は原始結節窩 (受精後 7 日目に胚に形成される中心部の窪み) において形成される左向き水流 (node 流) が関与しているが³⁾、線毛機能不全を有する個体ではこの水流が発生せず左右の決定がランダム化され半数で内臓逆位を生じるとされる。

PCD の主な症状としては慢性気道感染症 (副鼻腔炎、滲出性中耳炎、気管支拡張症、慢性気管支炎など)、色素性網膜症、嗅覚異常が挙げられ、男性不妊はほぼ全例に見られる。Kartagener 症候群の診断は副鼻腔炎、内臓逆位、気管支拡張症の 3 兆候を満たし、鼻粘膜、気管支粘膜の生検または精子の透過型電子顕微鏡像により線毛の超微形態的欠損が観察されれば確定し、慢性気管支感染症に対する内服治療が推奨されている。

自験例は複数回の副鼻腔炎既往、右胸心、内臓逆位、気管支拡張症、気管支線毛の外腕 dynein 欠損などの症状、所見より Kartagener 症候群と診断して矛盾はないと考えられた。精子鞭毛機能異常については精査を行っていないが本疾患の診断より、精子にも鞭毛異常があると考えられた。

PCD が原因と考えられる男性不妊症の全男性不妊症における割合を明記した報告はわれわれが調べた限りでは見受けられなかった。諸家による報告では造精機能障害による男性不妊症例の約 20% に Kartagener 症候群や Klinefelter 症候群を含む染色体異常を認めて

Table 2. The cases of male infertility in Kartagener' s syndrome

No	Author	Year	Patient age	Partner age	Semen vol	Sperm count (10 ⁶ /ml)	Sperm motility (%)	Normal morphology (%)	ART	精子採取法	妊娠
1	Zumbush V, et al. ⁽⁶⁾	1998	34	32	9.5	75	0	2.5	ICSI/2 embryo transfer	射出	成立
2	Abu-Musa A, et al. ⁽⁷⁾	1999	36	30	—	58	0	9	ICSI/2 embryo transfer	射出	不成立
3	Irvine D, et al. ⁽⁸⁾	2000	29	21	2	24	25	20	IVF-ET/2 embryo transfer	射出	成立
4	田中 彦 ⁽⁹⁾	2000	44	30	0.5	10	0	35	ICSI/3 embryo transfer	射出	成立
5	Tuerk J, et al. ⁽¹⁰⁾	2000	43/37	31/37	0.75/4	0/24.1	0/0	—	ICSI/4 embryo transfer	TESE	不成立
6	Cayan S, et al. ⁽¹¹⁾	2001	43/37	31/37	0.75/4	0/4.8	0	—	ICSI/1 embryo transfer	TESE	成立
7	Westlander G, et al. ⁽¹²⁾	2003	41	35	—	—	0	—	ICSI/2 embryo transfer	TESE	成立
8	Peeraer K, et al. ⁽¹³⁾	2004	33	33	3	1.4	0	2.5	ICSI/2 embryo transfer	射出	成立
9	Kaushal M, et al. ⁽¹⁴⁾	2007	29	25	—	58	0	7	ICSI/4 embryo transfer	TESE	成立
10	Núñez R, et al. ⁽¹⁵⁾	2010	30	27	3.2	1.2	3	—	ICSI/2 embryo transfer	射出	成立
11	Hattori, et al. ⁽¹⁶⁾	2010	31	30	1.2-5.7	6.2-8.4	0	16.7	ICSI/1 embryo transfer	射出	成立
12	Vicdan D, et al. ^{(17)*}	2011	35	32	—	0	—	—	ICSI/1 embryo transfer	TESE	成立
13	Geber S, et al. ⁽¹⁸⁾	2012	38	32	1.0-4.0	35-48	0	—	ICSI/1 embryo transfer	射出	成立
14	McLachlan R, et al. ⁽¹⁹⁾	2012	40	—	—	9.9-10.1	0	—	ICSI/1 embryo transfer	TESE	成立
15	Matsumoto Y, et al. ⁽²⁰⁾	2012	33	33	3.5-4.5	77-87	0	15	ICSI/2 embryo transfer	射出	成立
16	Montjean D, et al. ⁽²¹⁾	2014	36/34	31/27	2.5/5.0	120/160	0/0	56/38	ICSI/2 embryo transfer	TESE	不成立/成立
17	Ebner T, et al. ⁽²²⁾	2015	32	32	—	1.8	0	2	ICSI/3 embryo transfer	射出	成立
18	自験例	2015	33	31	2.7-3.3	35-8.1	4.1-8.7	—	ICSI/2 embryo transfer	射出	成立

* Klinefelter 症候群合併症例.

いる²⁾。Kartagener 症候群を初めとする PCD は常染色体劣性遺伝の形態をとるが繊毛運動を司る複数遺伝子の異常で生じるため単一遺伝子疾患と異なり遺伝子検査では診断されない。

本疾患のように内蔵逆位を伴い、繰り返す上気道炎を認める例では Kartagener 症候群が疑われ、精子鞭毛の電子顕微鏡検査を施行しうる可能性があるが、Kartagener 症候群ではない PCD も存在し、この場合は内蔵逆位を伴わないため他覚的所見に乏しく、そのため電子顕微鏡検査を施行するまでに至らず、PCD と診断されずに原因不明の男性不妊症として扱われている例が存在すると推測される。精子運動率が改善しない症例で、繰り返す上気道症状や男性不妊症の家族歴がある場合は患者本人が PCD である可能性を考慮し精子鞭毛断端の電子顕微鏡像撮影を検討しても良いと思われる。

PCD による精子鞭毛運動障害で運動精子数が極度に少ないため、現状では自然妊娠はほぼ不可能であり、妊娠を希望する場合は ART が必要になる。

Kartagener 症候群男性では精子運動率が 0 % である症例が大半である (Table 2)。一方で運動精子を認める症例も存在する⁸⁾。PCD の線毛微細構造は、外腕 dynein の完全欠損により、線毛運動が不可能な状態から、外腕 dynein の部分欠損のみで不完全ではあるが線毛運動が可能な状態と構造異常の程度に差があると考えられる。本症例でも精子運動率 4.11 % であるが運動精子が存在したが、自然妊娠には至らなかった。

本疾患を有する男性不妊症患者では timing 法や人工授精による妊娠の可能性はきわめて低いため、できるだけ早期に体外受精にステップアップを行うべきだと考える。

われわれが調べた限りでは、Kartagener 症候群男性不妊症の ART 症例の報告は自家を含め 18 例 (Table 2) で、体外受精-胚移植 (in vitro fertilization-embryo transfer: IVF-ET) による妊娠成功例が 1 例⁸⁾、ICSI による妊娠成功例が 15 例^{6,8,11-22)}、ICSI による妊娠不成功例の 3 例^{7,10,21)}で報告があった。自然妊娠成功例の報告は存在しなかった。

本疾患のように精子鞭毛自体の構造異常が原因として考えられる場合では加療により精子が自然妊娠可能な状態まで改善する可能性は低いと考えられ、妻の妊孕性を考えると早期に ART の導入を検討すべきであると思われる。本疾患診断後早期に前医に逆紹介し ART にて妊娠に至った。

PCD は劣性遺伝形態をとっており、線毛運動をつかさどる約 250 のタンパク質をコードする 19 個の遺伝子の先天的な異常で生じると考えられている¹⁾。外腕 dynein 欠損の原因となる遺伝子は *DNAH5* (Dynein, axonemal, heavychain 5), *DNAH1* (Dynein, axonemal,

intermediatechain 1), *DNAI2*, *DNAL1* (Dynein, axonemal, lightchain 1), *TXNDC3* (thioredoxin, domain containing 3) が分かっており、これらの異常により dynein 腕サブユニット複合体の形成不良を来とし、外腕 dynein の欠損を生じると考えられている³⁾。

本疾患は常染色体劣性遺伝形式をとるため、妊娠に至った場合児は保因者にはなるが、妻が保因者でない限り児は罹患者にならない。児が罹患者になる確率は Hardy-Weinberg 平衡 (対立遺伝子の比率は代を重ねても変化しないこと) から、Kartagener 症候群の頻度を 4 万分の 1 とするとその確率は $1/2 \times 2 \times \sqrt{1/40,000}$ となり 0.5 %⁴⁾ と非常に低い発現頻度であるが患者とその家族には治療する前に本疾患が遺伝性であることと、児の罹患性についてもインフォームド・コンセントをするべきであると考ええる。当院には臨床遺伝専門医の資格を持つスタッフがいるので、患者にも遺伝相談を勧めたが、希望されなかった。

以上より上気道感染症の既往や幼少期からの内蔵逆位の指摘や、家族歴に不妊症があるような症例では本疾患を鑑別に入れ、精子鞭毛機能障害による不妊症を考慮し早期の ART 導入を検討するべきであると考えられた。

結 語

男性不妊治療中に Kartagener 症候群と診断された 1 例を経験した。Kartagener 症候群を含む PCD では遺伝に関する informed consent と早期の ART 導入を検討すべきと考えられた。

文 献

- 1) Aitken T, Kerr L, Bolton V, et al.: Analysis of sperm function in Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* **40**: 696-699, 1983
- 2) 網谷良一: 原発性線毛機能不全症, 別冊日本臨床呼吸器症候群, 日本臨床社 **2**: 632-635, 2009
- 3) Davila G and Patizio P: Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round head sperm, dysplasia fibrous sheath, and stump tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol* **25**: 229-246, 2013
- 4) 小林大介, 横山尚彦: 繊毛は身体の「右と左」を決める. 京府医大誌 **122**: 371-379, 2013
- 5) 香川愛子, 吉田 浩, 北川雅一: IVF-ET により妊娠出産に至った Kartagener 症候群の 1 例. 関東連産婦会誌 **48**: 429-433, 2011
- 6) Zumbusch V and Fiedler K: Birth of healthy children after intracytoplasmic sperm injection in two couples with male Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* **70**: 643-646, 1998
- 7) Abu-Musa A, Hannoun A, Khabbaz A, et al.: Failure of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in

- a patient with Kartagener's syndrome and totally immotile spermatozoa: case report. *Hum Reprod* **14**: 2517-2518, 1999
- 8) Irvine D and Kay V: Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome. *Human Reprod* **15**: 135-138, 2000
 - 9) 田中壮一郎, 正岡 薫, 根本 央, ほか: ICSIにて妊娠に至った Kartagener 症候群による男性不妊の 1 例. *栃木産婦医報* **27**: 36-39, 2000
 - 10) Tuerk J, Selahittin C, Joseph C, et al.: Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with Kartagener/immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* **76**: 612-615, 2001
 - 11) Cayan S, Conaghan J, Schriock ED, et al.: Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with Kartagener/immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* **76**: 612-614, 2001
 - 12) Westlander G, Barry M, Petrucco O, et al.: Different fertilization rates between immotile testicular spermatozoa and immotile ejaculated spermatozoa for ICSI in men with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod* **18**: 1286-1288, 2003
 - 13) Peeraer K, Nijis M, Raick D, et al.: Pregnancy after ICSI with ejaculated immotile spermatozoa from a patient with immotile cilia syndrome: a case report and review of the literature. *Reprod Bio Med* **9**: 659-663, 2004
 - 14) Kaushal M and Baxi A: Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with kartagener or immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* **88**: 497e9-497e11, 2007
 - 15) Nuñez R, López-Fernández C, Arroyo F, et al.: Characterization of sperm DNA damage in Kartagener's syndrome with recurrent fertilization failure: case revisited. *Sex Reprod Healthc* **1**: 73-75, 2010
 - 16) Hattori H, Nakajyo Y, Ito C, et al.: Birth of a healthy infant after intracytoplasmic sperm injection using pentoxifylline-activated sperm from a patient with Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* **95**: 2431e9-2431e11, 2011
 - 17) Vicdan D, Akarsu C, Vicdan A, et al.: Birth of a healthy boy using fresh testicular sperm in a patient with Klinefelter syndrome combined with Kartagener syndrome. *Fertil Steril* **96**: 577-579, 2011
 - 18) Geber S, Lemgruber M, Taitson PF, et al.: Birth of healthy twins after intracytoplasmic sperm injection using ejaculated immotile spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome. *Andrologia* **44**: 842-844, 2012
 - 19) McLachlan RI, Ishikawa T, Osianlis T, et al.: Normal live birth after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in variant primary ciliary dyskinesia with completely immotile sperm and structurally abnormal sperm tails. *Fertil Steril* **97**: 313-318, 2012
 - 20) Matsumoto Y, Goto S, Hashimoto H, et al.: A healthy birth after intracytoplasmic sperm injection using ejaculated spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* **93**: 2074e17-2074e19, 2010
 - 21) Montjean D, Courageot J, Altié A, et al.: Normal live birth after vitrified/warmed oocytes intracytoplasmic sperm injection with immotile spermatozoa in a patient with Kartagener's syndrome. *Andrologia* **1**: 10.1111/and.12331, 2014
 - 22) Ebner T, Maurer M, Oppelt P, et al.: Healthy twin live-birth after ionophore treatment in a case of theophylline-resistant Kartagener syndrome. *J Assist Reprod Genet* **32**: 873-877, 2015

(Received on May 20, 2015)

(Accepted on August 21, 2015)