カルマン症候群における 嗅裂部の電子顕微鏡的観察

五十嵐 淑晴・岡 良巳・石塚 洋一*

Electron Microscopic Observations of the Nasal Olfactory Area in Kallmann Syndrome

Yoshiharu Igarashi and Yoshimi Oka

(Teikyo University)

Yoichi Ishizuka

(Teikyo University Mizonokuchi Hospital)

A 52-year-old man with Kallmann syndrome (olfacto-genital dysplasia) had abnormally low serum gonadotropic hormone and testosterone levels. The LH-RH test revealed little response.

Small pieces of mucosa were experimentally resected from the olfactory area of both sides of the nasal cavity and examined morphologically with scanning and transmission electron microscopes. Ciliated cells, mucus secreting (goblet) cells, and basal cells, which are characteristic epithelial cells of the respiratory system, were densely distributed, but no olfactory epithelial cells or their neural processes were seen. In this case, these observations indicate a complete olfactory deficiency caused by agenesis of at least the peripheral portion of the neural olfactory system. Further investigations are necessary to determine the relationship between the pathology and the degree of olfactory disturbance in Kallmann syndrome.

Key words: Kallmann syndrome, olfactory area, electron microscopic study

Kallmann 症候群とは低ゴナドトロピン性性腺機能低下と嗅覚の低下または脱失を伴った疾患で、別名 *olfacto-genital dysplasia* とよばれ、1856年 Maestre de San Juan¹⁾ が、次いで1944年 Kallmann ら²⁾ が本症候群を詳細にまとめ発表した比較的频率の少ない疾患である(表1)。視床下部の異常に起因する低ゴナドトロピン性性腺發育不全と嗅球形成不全とが

解剖学的連絡を介し、互いに影響をおよぼしたものとされるが、剖検数は少なく両者の因果関係や嗅球形成不全についても多くは知られていない。

このたび、われわれは泌尿器科でホルモン療法中の Kallmann 症候群の一例を診察する機会を得、その鼻科学的検査および嗅裂部試験切除粘膜の電顕による検索をおこなった。その観

察結果を報告し、あわせて若干の考察を加えてみた。

症例 52歳, 男性, [REDACTED]

主訴: anosmia

家族歴: 不妊のため1年で離婚. 父母, 兄弟, 姉妹, 親戚には性腺機能不全および嗅覚喪失のものは存在せず.

既往歴: 19歳一肺結核でSM, PAS治療.

5年間で完治.

41歳一慢性副鼻腔炎に対し右上顎洞篩骨洞根本術をうけた.

51歳一二次性性腺機能低下に対して男性ホルモン作用を有する蛋白同化ホルモンの内服を1年間続行中.

現病歴: 臭いの感覚は子供の頃より全くなく, はっきりした発現時期は不明. 鼻閉はないが, 小学生の頃より粘稠な膿性鼻漏が量的な変

動を伴ないながら続いている. 身長は167cm, 体重は64kgと平均レベルにあり, また体型の異常や gynecomastia もない. 男子外性器は小児程度の発達で, 左睪丸は陰嚢内に触せず. 恥毛はきわめて薄く微量. 外性器の発達不全や嗅覚異常に対する劣等感を常に意識しており, 精神科的には不安神経症と診断されていた. 一般検査および内分泌検査所見は表2のとおりである. 鼻内所見では鼻粘膜は全体にピンク色であり, 以前手術をうけた右中鼻道はやや浮腫状を呈するも, 嗅裂は広く開いている. 左鼻腔は中鼻道, 嗅裂はやや狭くなっているが, 鼻茸形成はない. 両鼻腔とも粘液とともに少量の膿性痂皮形成がみられた. 嗅裂部をとる鼻の前額断層レントゲン写真でも嗅裂の開存程度がよくわかり, また篩板の欠損ならびに鼻腔一頭蓋内腔との異常交通などの奇形も認められない. 頭

表1 性腺发育不全症の病態

	身長	gonado-tropins	LH-RH test (LH の反応)	testosterone	karyotype	嗅覚
I. 思春期遅発症	低	正常化遅延	正常化遅延	低→正	正	正
II. 低コナドトロピン性性腺发育不全						
脳腫瘍	发育不全	低	低反応ないし無反応	低	正	正
ゴナドトロピン単独欠損症	正	低	低反応ないし無反応	低	正	正
Kallmann 症候群	正	低	低反応ないし無反応	低	正	低下または消失
特発性汎下垂体機能低下症	低	低	低反応ないし無反応	低	正	正
III. 原発性性腺機能不全						
Turner 症候群	低	高	年齢に比し過剰反応	低	XO and variant	正
Klinefelter 症候群	正～高	高	思春期に過剰反応	低あるいは正	XXY or variant	正
XX or XY 性腺发育不全症	正	高	年齢に比し過剰反応	低	XX or XY	正

(Styne, D.M. and Grumbach, M.M., 1978より)

部CTでは嗅球を映しだすのは困難であるが、頭蓋底部には異常所見はなく、脳萎縮もみられない(図1)。静脈性嗅覚検査では無反応であ

った。これらの所見や検査から神経性嗅覚障害と診断し、この障害が嗅球形成不全にもとづく嗅裂部神経感覚上皮の形成不全によるものか否

表2 一般検査およびホルモン検査所見

末梢血		生化学	
ヘマトクリット	45.6%	総ビリルビン	0.4mg/dl
血色素量	14.7g/dl	直接	0.1mg/dl
赤血球数	488×10^4	GOT	27U
白血球数	6500	GPT	23U
血小板数	30.5×10^4	LDH	289U
白血球百分率		TTT	1.3U
好中球		ZTT	4.3U
桿状	4%	総蛋白	7.8g/dl
分葉	50%	A/G	1.36
好酸球	3%	尿素窒素	10.5mg/dl
好塩基球	0%	クレアチニン	1.2mg/dl
単球	6%	Na	142mEq/l
リンパ球	37%	K	4.5mEq/l
尿		Cl	101mEq/l
反応pH	4.8	血中ホルモン	
比重	1.016	テストステロン	50ng/dl
蛋白	(-)	(正常値)	275~1100ng/dl)
糖	(-)	LH-RHテスト	反応不良
ウロビリノーゲン	(-)	HCGテスト	感度不良
呼吸機能検査	正常	骨年令	遅滞 10歳代半ば
鼻腔抵抗検査	正常	染色体	46XY
脳波検査	異常なし	静脈性嗅覚検査	反応なし

図1 頭部CT

頭蓋底部には骨欠損や異常はなく、脳萎縮もみとめない。

かを検索するため、本人の同意のもとに両側嗅裂最深部より 3×3 mm の粘膜を試験切除、採取した。各々 2 分割し、2.5% グルタルアルデヒド (0.1M リン酸緩衝液) で 2 時間一次固定をほどこし、次いで 1% オスミウム酸溶液で 2 時間二次固定をおこなった。その後、走査電顕用資料作製のため、一部は上昇エタノール系列で脱水の後、酢酸イソアミルで処理し、臨界点乾燥、イオンコーティングの後、日立 HHS-2 R 走査型電子顕微鏡で観察した。また、透過電顕用資料作製は、二次固定後、ブロック染色をおこなった。さらに、水洗、脱水、エポキシ樹脂包埋後、標本横断面の $1 \mu\text{m}$ 切片を作製し、トルイジンブルーで染色しながら嗅裂部より採取した粘膜全体の検索をおこなった。

この標本作製中、順次超薄切片を作製し、酢酸ウランと鉛による二重染色をおこない、日立

HS-9 透過型電子顕微鏡で観察した。

嗅裂部粘膜の観察結果

嗅裂部粘膜の表面からの観察では嗅小胞や嗅毛はどこにもなく、かわって呼吸部でみられる繊毛と杯細胞が密に分布していた (図 2)。粘膜標本の横断面でも嗅細胞-支持細胞などの嗅覚神経感覚上皮は全く観察されず、走査電顕所見に一致して、繊毛細胞・杯細胞・基底細胞から成る呼吸上皮系の細胞配列を見るのみであった (図 3)。ほかに、散在性に慢性副鼻腔炎に伴う好中球、形質細胞からなる炎症性細胞浸潤を上皮細胞下部に認めた。繊毛細胞の繊毛の横断面は、典型的な microtubule の $9 + 2$ の構造やアームを示しており、Kartagener 症候群でみられる繊毛の異常は観察されなかった (図 4)。上皮細胞下方の固有層には膠原線維が密に存在し、軸索など神経線維の走行は全くみ

図 2 嗅裂部粘膜の表面
繊毛と微絨毛および杯細胞から分泌された粘液で占められている ($\times 9300$)。

られず、嗅細胞の再生、修復を思わせる所見はみられなかった(図5)。これらの所見は両側嗅裂部に共通にみられ、電顕の所見からも嗅裂部神経感覚上皮の形成不全が示唆された。

考 察

これまで Kallmann 症候群についての本邦での報告は30例を越え、年々増加の傾向にある。多くは泌尿器科領域で報告³⁾されており、耳鼻科領域でこの疾患名を聞く機会は少ないのが現状である。家族内発生は17%、散発性は83%と散発性が多く、男女比では25:5と男性優位の傾向を示している。性染色体劣性遺伝や、

常染色体性遺伝などの推論もなされているが、いずれも確実な論拠はなく遺伝形式は明らかにされていない。平均発症年齢は男25.8歳、女25.3歳であるが、実際、二次性徴の発現する思春期に発見することがむずかしいことにもよると思われる。本症例は家系にはほかに同様の症状を有する者はなく、散発性発症に属すると思われた。血中LH, FSH, テストステロン低下を示す性腺機能障害と hyposmia あるいは anosmia に対して前者は男性ホルモンや蛋白同化ホルモンの増量をはかり維持する療法が現在の主流である。後者については、嗅球形成不

図3 嗅裂部粘膜の横断面

繊毛細胞(C), 杯細胞(G), 基底細胞(B)から成る呼吸上皮系の細胞配列を示す。嗅細胞は全く存在しない(×3100)。

全が根底にあるとすれば, その治療は不可能に近いと思われるが, 今まで本邦で剖検された **Kallmann** 症候群は 1 例⁴⁾のみであり, 他の多くの **Kallmann** 症候群の嗅覚異常が同程度の嗅球, 嗅索障害によるものか否かは今なお不明である. とりわけ本症候群における嗅裂部の微細形態について記載した報告は今まで欧米の文献にもなく, このたびのわれわれの報告が初めてと思われる. 一般に, 末梢感覚器官のなかで, 嗅裂の神経感覚上皮は再生することが知られているが, **Gradiadei** ら⁵⁾ は動物実験から嗅神経切断後の嗅細胞が基底細胞から再生することを明らかにした. これらの事を考慮に入れると, 一度機能低下あるいは形態的変性をたどったとしても, 条件さえ整えば, 嗅細胞の再生, 軸索の進展, 再接合がおこり, 嗅覚の改善も不可能ではないと思われる. この意味では,

本症候群における嗅覚異常が完全な嗅覚喪失ではなく, 多少とも嗅覚の残っている嗅覚低下の範囲にとどまっているなら, 嗅細胞—嗅球—嗅索—視床下部経路の連絡が低形成ながら保たれていると予想され, この場合に, ゴナドトロピンの早期投与や神経賦活剤などの治療で嗅覚の変化, 改善がおこりうるものか興味をもたれる. 本症例では, すでに完全な嗅覚喪失をきたしており, 電顕的にも嗅裂部神経感覚上皮の完全な形成不全が明らかになった. したがって, 本症例の嗅覚の改善につながる治療方法は見いだせないが, 嗅覚が幾分でも残っている症例に対しては, 嗅裂部感覚細胞の存在を確認するため, 嗅裂部試験切除標本から病変の程度を検索し, 治療効果の上がるものであるのかを検討する必要がある. 今後の引きつづく知見の蓄積とともに, この点が明らかになってくるものと

図4 嗅裂部繊毛細胞の繊毛横断面
繊毛と微繊毛の配列と形態に異常はない ($\times 31000$). 繊毛内の microtubule
は $9 + 2$ の構造を示している ($\times 76000$).

図5 嗅裂部粘膜固有層

粘膜上皮細胞は呼吸上皮系細胞から成り、固有層には神経線維の走行はみられない。繊毛細胞(C)，杯細胞(G)，基底細胞(B) (×1500)。

期待される。

まとめ

低ゴナドトロピン性性腺機能低下と嗅覚の脱失を伴った、いわゆる Kallmann 症候群の一症例を報告し、さらに嗅裂部より試験切除した粘膜について電子顕微鏡的に検索した。二次性性腺機能低下の臨床所見を有する52歳男性で、生来、嗅覚の自覚はなかった。両側嗅裂最深部より小粘膜片を試験的に切除し、走査型および透過型電子顕微鏡で観察した。細胞の表面には嗅毛や嗅小胞は存在せず、かわりに多数の繊毛と微絨毛および粘液様分泌物がみられた。細胞断面の特徴から、これら粘膜を構成する上皮細胞は呼吸上皮と同様の繊毛細胞、杯細胞、基底細胞であった。一方、嗅細胞やその変性・

再生像はどこにも観察されず、形態学的にも嗅裂部感覚上皮の形成不全が示唆された。

文 献

- 1) San Juan AM de: Falta totale de los nervios Olfactorio con anosmia en un individuo en quien exista una atrophia congenita de los testiculos y miembro viril. Siglo Medico (Madrid): 211~218, 1856.
- 2) Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barrera SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic 48: 203~236, 1944.
- 3) 奥山明彦, 板谷宏彬, 水谷修太郎, 他: 無嗅覚症を伴った低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (Kallmann 症候群) の7例. 日泌尿会誌 69:

1654~1659, 1978.

- 4) 井坂勝利, 近森一正, 森 博愛 : Kallmann 症候群の 1 剖検例. 日内会誌 68 : 89~94, 1979.
- 5) Gradiadei PPC and Okano M : Neuronal degeneration and regeneration in the olfactory epithelium of pigeon following transection

of the first cranial nerve. Acta Anat 104 : 220~236, 1979.

(原稿到着 : 昭和60年11月18日
別刷請求先 : 五十嵐 淑晴
〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室)