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

—内分泌機能について—

大阪大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 園田孝夫教授)奥 山 明 彦
板 谷 宏 彬
水 谷 修 太 郎
園 田 孝 夫HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM ASSOCIATED WITH
ANOSMIA (KALLMANN'S SYNDROME):
REPORT OF SEVEN CASES AND ENDOCRINOLOGICAL FUNCTIONS

Akihiko Okuyama, Hiroaki Itatani, Shutaro Mizutani and Takao Sonoda

Department of Urology, Osaka University Hospital

(Director: Prof. T. Sonoda)

Cases of hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia (Kallmann's syndrome) were reported in seven adult males.

All of them exhibited eunuchoid habitus with small testicles, and bilateral testicles had not descended in three cases.

No or small responses of plasma LH and FSH against LH-RH were showed in all but one case, but after daily administration of LH-RH (100 μ g) for five days, good responses of plasma LH against LH-RH were detected in three cases.

Plasma testosterone were very low and increments against HCG were small, if present, in all cases. Literatures were reviewed briefly.

緒 言

無嗅覚症 (anosmia), 或は嗅覚減退症 (hyposmia) を伴った低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (hypogonadotropic hypogonadism) は, 集計記載上 Kallmann 症候群¹⁾と呼ばれているが, 近年, 内外においてその報告数が増加しており, 決して稀な疾患ではない. 我々の教室においても, 最近かかる症例を 7 例経験したので, 報告するとともに同症例に対して, 間脳下垂体性腺系の内分泌機能を, いささかでも知るところを目的として, luteinizing hormone-releasing hormone (以下 LH-RH と略す) 負荷テスト, および human chorionic gonadotropin (以下 HCG と略す) 負荷テストを施行し, 2, 3 の知見を得たので, 述べてみたい.

症例および内分泌学的検索方法

症例は, 外性器の發育不全を主訴として大阪大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた, 20歳~31歳の 7 例であり, その理学的所見は表 1 に示す如く, 類宦官症の外陰部所見を呈し, 文部省で統一された 10 種の基準嗅覚検査, および経静脈性嗅覚検査において, 無嗅覚症と判定された. 第 1 例に軽度の近視を認めた他は, いずれの症例も全身的な重篤疾患を合併しておらず, 末梢血リンパ球培養による染色体検査では, 46/XY の核型を呈する. また各症例の家系中にも同様な症例を見い出さない. 以上 7 例に対して, 安静空腹下に採血, 合成 LH-RH (第一製薬提供, DB 2021) を体表 1m² 当り 100 μ g 静脈内負荷し, 負荷後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分に採血, 血中 luteinizing hormone (以下 LH と略す), follicle stimulating hormone (以下 FSH と略す) を測定した.

表1 Cases of Kallmann's Syndrome

Case	Age	Sex	Habitus	Height (cm)	Arm Span (cm)	Weight (Kg)	Testis (cm)		Phallus (cm)	Chromosome
							Rt.	Lt.		
1	20	M	Eunuchoid	158	162	52	1.0×0.8*	1.0×0.8*	5.5	46/XY
2	21	M	Eunuchoid	178	181	70	1.5×1.0	1.5×1.0	5.5	46/XY
3	23	M	Eunuchoid	159	169	58	1.0×0.7	1.0×0.7	5.0	46/XY
4	24	M	Eunuchoid	170	173	64	1.5×1.0	1.5×1.0	2.0	46/XY
5	27	M	Eunuchoid	162	161	72	1.5×1.0*	1.5×1.0*	4.5	46/XY
6	28	M	Eunuchoid	175	178	66	1.5×1.0	1.5×1.0	4.5	46/XY
7	31	M	Eunuchoid	159	160	53	1.0×0.8*	1.0×0.8*	4.0	46/XY

* Cryptorchid Testis

また4例（症例1，2，5，6）については，LH-RH 負荷テスト後1週間目より，5日間に亘り連日，LH-RH を体長1m² 当り100μg 筋肉内投与し，6日目に上記要領でLH-RH 負荷テストを再検し，血中LHの推移を求めた．更に7例中3例（症例1，2，4）に対しては，安静空腹下に採血，採血直後HCG（帝国臓器製，ゴナトロピン）を体表1m² 当り3,000国際単位を筋肉内負荷し，6時間後に採血，2日目より5日目までHCG 3,000国際単位を筋肉内負荷し，6時間後に採血して血中testosterone（以下T.と略）を求めた．また3例（症例5，6，7）に対しては，HCGの1回大量負荷法および経日負荷法を併せ施行し，血中T.の推移を求めた¹⁸⁾．コントロールとして24歳～36歳の正常男子5名*を選択し，LH-RH 負荷テストおよびHCG 5日間連続負荷テストを施行し，血中T.，LHおよびFSHを求めた．検体は，血清分離後-20℃～-30℃に冷凍保存し，血中LH，FSHは2抗体法によるradioimmunoassay法にて²⁾，また血中T.もradioimmunoassay法にて求め

た²⁸⁾（表1）

結 果

1) 血中LH，FSHおよびLH-RH 負荷後の反応値（表2，図1，図2）：血中LHは，1例（症例7）の他はいずれも正常値以下であり，またLH-RH 負荷に対して，1例（症例7）が正常に近い反応を，また3例（症

図1 Plasma LH on LH-RH Test (100μg/m², I.V.)

表2 HCG Test and LH-RH Test for Kallmann's Syndrome

Case	HCG Test		LH-RH Test (100 μg/m ² , I.V.)			
	Basal T.	Max. on HCG	Basal LH	Max. on LH-RH	Basal FSH	Max. on LH-RH
1	0.3	0.8	1	3	1	2
2	1.6	1.8	1	2	1	2
3	*	*	1	7	1	10
4	0.3	2.8	3	16	1	4
5	0.5	1.3	1	3	2	11
6	0.6	4.4	6	16	1	12
7	0.8	2.6	13	32	9	20

* not sampled

図2 Plasma FSH on LH-RH Test (100 μ g/m², I.V.)

例3, 4, 6)が微量の反応を, 3例(症例1, 2, 5)には反応が認められず, LH-RH 負荷に対する血中 LH の反応は, 一般には不良であり, かつ反応量に関しては個体差がみられた. 血中 FSH は1例(症例7)の他は, いずれも正常値以下であり, また LH-RH 負荷に対して, 3例(症例3, 5, 6)が正常に近い反応を, 1例(症例4)が微量の反応を, 2例(症例1, 2)には反応が認められず, LH-RH 負荷に対する血中 FSH の反応には, 個体差が著明であつた. 同一症例について, LH-RH 負荷に対する血中 LH, FSH の反応を比較検討すると, 2例(症例1, 2)は, 血中 LH, FSH とともに反応はみられず, 4例(症例3, 4, 6, 7)は, 血中 LH, FSH はいずれにもいささかなりとも反応がみられ, 1例(症例5)は, 血中 FSH のみに反応をみた.

図3 Plasma LH on LH-RH Test after Administration of LH-RH for 5 days in Kallmann's Syndromes

2) LH-RH 連日投与後の血中 LH および LH-RH 負荷後の反応値(図3): 血中 LH は連日投与前と比較して, 2例(症例2, 6)に増加をみており, また LH-RH 負荷に対して3例(症例2, 5, 6)が, 初回を上回る良好な反応を呈しており, また1例(症例1)は連日投与前と同様, 反応不良であつた.

3) 血中 T. および HCG 負荷後の反応値(表2, 図4, 図5): 血中 T. はいずれも低値であり, 1例(症

図4 Plasma Testosterone on HCG Test

図5 Plasma Testosterone on HCG Test

例2)を除けば1.0ng/ml 以下である. 3,000国際単位連続負荷した3例の反応値について検討すると, 1例(症例4)では, 絶対増加量2.5ng/ml と有意の反応がみられたものの, 他の2例(症例1, 2)では, 反応不良であつた. 一回大量負荷と経日負荷を併せ施行した3

例の反応量について検討すると、1例(症例6)では絶対増加量3.8ng/mlと有意の反応がまた他の2例(症例5, 7)では、経日負荷によつて絶対増加量は微量であるものの漸増傾向がみられた。以上のことから、HCG負荷に対する血中T.の反応は一般に不良であり、また個体差の存在することが示唆された。有意の反応を呈した3例(症例4, 6, 7)では、LH-RH負荷テストに対して血中LH, FSHともに反応がみられ、逆に反応不良であつた2例(症例1, 2)では、血中LH, FSHの反応はともに不良であつた。

考 按

Kallmannら(1944)¹¹⁾は、3家系11例の性腺機能低下症を報告し、就中8例に無嗅覚症を合併していたことから、嗅覚異常を伴つた性腺機能低下症は、以後Kallmann症候群と呼ばれるようになった。既にWeidenreich(1914)²⁷⁾, Oldberg(1932)¹⁹⁾によつても嗅覚障害と類宦官症との合併が報告されており、またKanai(1940)¹²⁾も16例のolfactory lobe defect中6例に類宦官症体形の合併を述べている。他方Kallmannらの報告後、De Morsier(1954)⁹⁾は、1931年から1953年までの完全、または部分的なolfactory apparatus欠損の剖検例31例について集計検討し、そのうち12例に性腺機能低下症の合併を認め、視床下部の異常に基づくことを示唆している。またGauthier(1960)⁷⁾も3例について検討し、若干の相違はあるものの、視床下部の異常など、De Morsierとほぼ類似した所見をのべ、下垂体は正常であると報告している。嗅覚異常と性腺機能異常は、耳鼻科領域と性内分泌領域の個々で検討されてきたが、以上の事実が周知されるに至つて、以後報告例は急速に増加し、今日ではもはや稀な疾患として論及されない疾患となつている¹⁴⁾²²⁾。冠名症候群である限り、そのcriteriaは、Kallmannらの記載内容に従わねばならないが、今日、その周囲との区別が明らかでない。その各々について考按を加えると、次の如くである。

1) 無嗅覚症: Kallmann症候群として報告されているなかには、わずかの嗅覚低下をもつてhyposmiaとして記載されているものもあり、不明確である⁵⁾¹⁵⁾。種々の嗅覚検査が考按されているなかで、普遍的な機能検査法の確立が望まれる。

2) 性腺機能低下症: 性腺機能低下症は、視床下部、下垂体、睪丸、末梢標的臓器のいずれの段階に異常があつても生じると考えられる。視床下部性の場合、クロミッドもしくはLH-RHの投与にて、低値を呈した血中

LH, FSH値が上昇し、理論上クロミッドもしくはLH-RHの連続投与によつて、症状の改善がみられるはずである¹⁾²⁰⁾。下垂体性の場合、低値を呈した血中LH, FSHが、クロミッドもしくはLH-RH投与によつて反応せず、HCGの長期投与によつてはじめて症状の改善をみるはずである。また性腺性の場合、血中LHを中心としたゴナドトロピン値が高く、従つてアンドロゲン製剤の長期投与によつて、症状の改善をみるはずである。以上は間脳下垂体性腺系の異常に対する、理論上の考按であるが、現実には必ずしも単一レベルの異常に帰結するものではない。本症においても、形態学的には、何らの視床下部の異常も認められないにもかかわらず、LH-RHの長期投与によつて効果が皆無であつたとか²⁹⁾、クロミッド13週の投与では反応がみられたとか⁴⁾、クロミッドの1週間〜1ヶ月の投与では、反応がみられないとか³¹⁾、一定した結果は報告されていない。つまり、上位中枢に機能低下がある場合、短期間の外的刺激には反応せず、長期刺激によつてはじめて反応する可能性が考えられる。これは視床下部下垂体間にも、また、下垂体性腺間にも妥当な想定である。著者らもかかる想定にもとづき、自験例に対してLH-RHを連続投与後、再度LH-RH負荷テストを施行したところ、一部症例には血中LHの反応に改善をみており、また文献的にも同様の知見を報告している⁸⁾¹⁷⁾。しかしながら症例によつては、クロミッドあるいはLH-RHの長期投与によつても、血中LHの上昇をみないか、あるいは有意な上昇をみない事実から、障害部位は、視床下部下垂体の双方に存在するという想定も加えられる²⁶⁾²⁹⁾。かかる想定に対して著者らは、「一定時期に上位中枢に異常があれば、それ以後に外的刺激を加えても、その標的臓器は、反応しうる準備状態にまで容易に回復せず、回復の限界には個体差がある。」という仮説をとなえたい。以上間脳下垂体間の関係は、下垂体性腺間の関係についても適用される。事実Kallmannらも、HCGの反復投与にもかかわらず、反応不良であつたと述べており、自験例についても、反応量について個体差を認めるものの、一般には不良であつた。反応が極端に不良な症例については、単に低ゴナドトロピン状態下での睪丸Leydig細胞の、反応準備状態の遅延のみに帰結することは困難であり、睪丸レベルの異常も指摘されている³⁾。高ゴナドトロピン性の性腺機能低下症でanosmiaを伴つた症例が、1例報告されているが、その考按にもあるとおり、単なる合併であつて、本症のcriteriaには、低ゴナド

ロビン症が不可欠と考えられる¹³⁾。

しかし、正ゴナドトロピン性の性腺機能低下症で、anosmiaを伴っている場合は、いずれとも決め難く、更に障害部位については、今後の解明を待たねばならない⁴⁾¹⁶⁾。停留睾丸の合併は自験例にもみられ、文献的にも報告されているが¹⁵⁾²⁵⁾、criteriaに数える意義はない。

3) 家族発生：Kallmannらの原著は無論のこと、他の文献にもある様に、家族発生をしばしばみることが報告されている²⁵⁾。伴性遺伝説(X-linkedで、女子を通じて継代される)を指摘するものもあるが¹⁹⁾²³⁾、女子にも発生が認められるからには、伴性遺伝形式は一応否定される¹⁵⁾²²⁾。そのほか、臨床発生様式から、常染色体性優性遺伝説²²⁾あるいは常染色体性劣性遺伝説が唱えられている¹⁰⁾。今日、半陰陽をはじめとする疾患に対して性染色体異常の有無に拘らず、家族発生の事実から遺伝学に重きをおくあまり、家族発生の有無でこれらを分類しようとする傾向にある。しかし、家族発生の有無の間に、なんら病態上の差を認めないことから、家族発生にもとづく分類は好ましくない。又、criteriaを加える場合、補助的な役割以外に意味はない。性染色体、常染色体ともに、そのidiogramの異常は今日まで報告されていない。またidiogram上異常が無いという条件も、criteriaのひとつと考えて良いであろう。

4) 合併症：合併症としては、1例の腎無発生症²⁴⁾の他に、脳室拡大、前頭葉の一部欠損など、中枢系の異常が指摘されているものの⁹⁾¹⁵⁾²²⁾、いずれも本症に特定したものではない。またKallmannらは、随伴運動失調、知能障害、色盲を記載している。自験例では1例に近視を認めた以外、何ら認むべき外表奇形も、尿路系異常も認めなかった。

結 語

1. anosmia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例を報告し、文献的考察を加えた。

2. 全例に対してLH-RH負荷テストを施行し、血中LH、FSHの推移を検討したところ、一般には反応不良であつたものの、症例間にながりの個体差を認めた。4例に対しては、LH-RH 100 μ g 5日間連続投与後、再度LH-RH負荷テストを施行し、血中LHの推移を検討したところ、就中3例については基礎値、反応量ともに増加をみた。

3. 6例に対してHCG負荷テストを施行し、血中Tの推移を検討したところ、2例に有意の反応をみ、

2例に負荷回数に応じて、微量ながら漸増傾向をみ、2例には反応をみなかった。

稿を終えるにあたり血中LH、FSHの測定に御助力いただいた、当学医学部産婦人科青野敏博講師、および同科内分泌研究室の先生方に深謝いたします。

本稿の要旨は、日本泌尿器科学会第66回および第75回関西地方会にて述べた。

文 献

- 1) Antaki, A., Somma, M., Wyman, H. and Compenhout, J.V.: Hypothalamic-Pituitary Function in the Olfacto-Genital Syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**, 1083—1089, 1974.
- 2) 青野敏博, 南川淳之祐, 河野憲一, 谷沢 修, 倉智敬一: ヒト下垂体性FSHおよびLHのradioimmunoassayによる測定. 日産婦誌, **24**, 821—829, 1972.
- 3) Bardin, C.W., Ross, G.T., Rifkind, A.B., Cargille, C.M. and Lipsett, M.B.: Studies of the pituitary Leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia comparison with normal men, prepuberal boys, and hypopituitary patients, *J. Clin. Invest.*, **148**, 2046—2056, 1969.
- 4) Boyar, R.M.: The Effect of Clomiphene Citrate in Anosmic Hypogonadotropism, *Ann. Int. Med.*, **71**, 1127—1131, 1969.
- 5) Bicaire, H., Franchimont, P., Luton, J.P., Valcke, J.C. et Charbonnel, B.: Action du citrate de clomiphène sur les taux plasmatiques de FSH et LF dans quatre cas d'hypogonadisme avec hyposmie ou anosmie, *Ann. Endocr.*, **33**, 622—628, 1972.
- 6) DeMorsier, G.: Études sur les dysraphies crânio-encéphaliques, *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, **74**, 309—361, 1954.
- 7) Gauthier, S.: Le dysplasie olfactogenitale, *Acta Neuroveg.*, **21**, 345—394, 1960.
- 8) Hashimoto, T., Miyai, K., Onishi, T., Matsumoto, K. and Kumahara, Y.: Comparison of short and long-term treatment with synthetic LH-releasing hormone and clomiphene citrate in male hypothalamic hypogonadism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**, 905—900, 1975.
- 9) Henkin, R.I.: Complete anosmia the absence of olfaction at primary and accessory olfactory areas, *Life Sciences*, **5**, 1031—1040, 1966.
- 10) Hockaday, T.R.D.: Hypogonadism and life-long anosmia, *Postgrad. Med. J.*, **42**, 572—574, 1966.
- 11) Kallmann, F.J., Schoenfeld, W.A. and Barrera,

- S.E.: The genetic aspect of primary eunuchoidism, *Am. J. Mental. Defic.*, **48**, 203—236, 1944.
- 12) Kanai, T.: Über das kombinierte Vorkommen des partiellen Riechlappendefektes mit dem Eunuchoidisms, *Okayama Folia Anat. Jap.* **19**, 199—213, 1940.
 - 13) Males, J.L. and Schneider, R.A.: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia, *Act. Endocrinol.*, **71**, 7—12, 1972.
 - 14) Males, J.L., Townsend, J.L. and Schneider, R.A.: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia-Kallmanns syndrome, *Arch. Intern. Med.*, **131**, 501—507, 1973.
 - 15) Merriam, G.R., Beitins, I.Z. and Bode, H.H.: Father-to-son transmission of hypogonadism with anosmia, *Am. J. Dis. Child*, **131**, 1216—1219, 1977.
 - 16) Muller, P.: Die olfacto-genital Dysplasie, *Gynecologia*, **158**, 137—142, 1964.
 - 17) Oettinger, M., Bruneteau, D.W., Pasroudakis, A. and Greenblatt, R.B.: FSH and LH response to LHRF in Kallmanns syndrome, *Obst. Gynec.*, **47**, 233—236, 1976.
 - 18) 奥山明彦: 睾丸間質機能の検討, 第一報, 正常者, 特発性不妊症および Klinefelter 症候群に対する HCG 負荷テストについて. 日泌尿会誌, 69巻7号に掲載予定.
 - 19) Oldberg, S.: Ein Beitrag zur Frage der Arhinencephalie, *Upsala Läkaref. Förk.*, **38**, 1—9, 1932.
 - 20) Paulson, D., Wiebe, H. and Hammond, C.B. Hypothalamic and pituitary function in hypogonadotropic hypogonadism, *Urology*, **6**, 333—336, 1975.
 - 21) Santen, R.J., Leonard, J.M., Sherins, R.J., Gandy, H.M. and Paulsen, G.A.: Short and long term effects of clomiphene citrate in the pituitary testicular axis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **33**, 970—979, 1971.
 - 22) Santen, R.J. and Paulsen, G.A.: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. clinical study of the mode of inheritance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**, 47—54, 1973.
 - 23) Sparkes, R.S., Simpson, R.W. and Paulsen, C.A.: Familial hypogonadotropic hypogonadism with anosmia, *Arch. Intern. Med.*, **121**, 543—538, 1968.
 - 24) Swanson, S.L., Santen, R.L. and Smith, D.W.: Multiple lentiginos syndrome. New findings of hypogonadotrophism, hyposmia, and unilateral renal agenesis, *J. Pediatr.*, **78**, 1037—1039, 1971.
 - 25) Turner, R.C., Bobrow, M., Bobrow, L.G., Mackinnon, P.C.B., Bonnar, J., Hockaday, T. D.R. and Ellis, J.D.: Cryptorchidism in a family with Kallmann's syndrome, *Proceed. Roy. Societ. Med.*, **67**, 33—35, 1974.
 - 26) Wallace, D.G., Murphy, K.J., Kelly, L. and Ward, W.H.: The basal cell naevus syndrome, report of a family with anosmia and a case of hypogonadotropic hypopituitarism, *J. Med. Genet.*, **10**, 30—33, 1973.
 - 27) Weidenreich, F.: Beiderseitiger partieller Riechlappendefect beim Menschen, *Z. F. Morph. U. Anthr.*, **18**, 157—190, 1914.
 - 28) 吉見輝也, 中井義勝, 遠藤治郎, 河野 剛, 吉本祥生: 血漿 Testosterone の測定とその臨床応用. 臨床化学 シンポジウム, **12**, 113—116, 1972.
 - 29) Zárate, A., Kastin, A.J., Canales, E.S., Soria, J., and Schally, A.V.: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **36**, 612—614, 1973.

(1978年4月5日受付)