臨 床 腎奇形およびgrowth hormone分泌障害を合併した

Kallmann症候群の1例

浜松医科大学第二内科 富永知子◇ 沖 隆 田中一成 池田幸宏
坂本益雄 南野正隆 吉見輝也

概要 腎奇形およびgrowth hormone (以下GH) 分泌障害を伴ったKallmann症候群を報告する。18才、男性。二次性徴遅延、低身長、肥満を主訴に入院。嗅覚低下、停留睪丸、右腎低形成、左重複腎盂重複尿管、慢性糸球体腎炎を伴っていた。内分泌検査上、血漿LH、FSH、テストステロンは低値で、clomiphene試験、LH-RH試験に対し、LH、FSHは無反応であったが、LH-RH連続負荷試験により反応性の改善が認められ、視床下部性機能低下症の所見を呈していた。GHの基礎値も低値で、インスリン負荷およびアルギニン負荷に対し無反応であったが、GRF試験ではわずかな反応を認めた。Kallman症候群に合併したGH分泌障害、肥満に関し、視床下部障害に起因する可能性もあり、考察を加えた。〔日内会誌 77: 409~413, 1988〕

緒 言

嗅覚異常を伴う低ゴナドトロピン性機能低下症はKallmann症候群¹⁾と呼ばれ、停留睪丸、難聴、色盲、腎形成不全など、各種異常を伴うことが報告されている。今回我々は、停留睪丸、腎形成不全、肥満を伴い、かつ、内分泌学的検索により、growth hormone (GH) の分泌障害を合併する症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 18才、男性、無職。

主訴： 二次性徴遅延、嗅覚低下、低身長、肥満。

家族歴： 父、父方伯父が単腎、嗅覚異常、性腺機能低下を示す者なし。

既往歴： 15才、外斜視。

現病歴： 在胎40週、出生体重2600g、正常分娩にて出生す。6才時、両側停留睪丸と診断され、同時に右腎低形成を指摘された。又、外性器も小であった。学童期を通じ低身長で、嗅覚が他人より劣っていることを自覚していた。11才より肥満

傾向となり、12才より蛋白尿、17才より高血圧が出現した。18才の現在まで二次性徴の発来を認めず、昭和61年9月、両側睪丸固定術を施行した。同年11月、内分泌学的精査のため、当科入院となる。

現症： 身長156.5cm (-2SD)、体重78kg (肥満度+53%)、指極間距離158cm、上節下節比1.21、血圧140/90mmHg、脈拍72/分整、貧血・黄疸なし。胸腹部異常なし。下腿浮腫なし。神経学的に異常なし。睪丸左右共1.0×1.0cmで前思春期相当の大きさ。陰茎長2cm、径1.2cm、恥毛なし。知能正常。嗅覚検査では、アリナミンテストに低反応で、タバコ、石鹼、メルカプトエタノール臭を感知せず。副鼻腔に異常なし。

一般検査成績 (表1)： 1日3g前後の持続的蛋白尿を認めるが、腎機能は正常で、血液生化学検査にて、高脂血症と軽度肝機能障害を認めた。

心電図： 左室肥大あり。

胸部X線像： CTR 50% (心胸郭比)。

腹部X線像： 右腎contour不明瞭、左腎は代償

〔昭和62年4月21日受稿〕

A case of Kallmann's syndrome with renal anomalies and an impaired secretion of growth hormone.

Tomoko TOMINAGA, Yutaka OKI, Issei TANAKA, Yukihiro IKEDA, Masuo SAKAMOTO, Masataka NANNO and Teruya YOSHIMI, The Secod division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

表1. 一般検査成績

検尿		TG	191 mg/dl
蛋白	(+)	FBS	89 mg/dl
糖	(-)	LDH	409 Wrob. U
潜血	(-)	GOT	20 Karm. U
沈渣	正常	GPT	24 Karm. U
血沈	(1時間)37 mm	ALP	12.2 K.A.U.
ツ反	陽性	LAP	54 IU/l
血液		γ -GTP	24 IU/l
RBC	$474 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ChE	1.28 Δ pH
Hb	14.1 g/dl	T P	7.0 g/dl
Ht	40.0 %	Alb	4.0 g/dl
WBC	7700 /mm ³	α_1 -gl.	2.5 %
Plt	$32.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$	α_2 -gl.	14.1 %
凝固		β -gl.	11.0 %
PT time	12.0 sec.	γ -gl.	14.7 %
FNG	417 mg/dl	血清	
生化学		CRP	(-)
Na	140 mEq/l	マイクロゾームテスト	(-)
K	4.2 mEq/l	サイロイドテスト	(-)
Cl	106 mEq/l	腎機能	
Ca	4.8 mEq/l	Ccr	130 l/d
P	4.4 mg/dl	PSP ₁₅	33 %
BUN	15.8 mg/dl	Fishberg濃縮能	正常
Creat	0.7 mg/dl	尿生化	
U A	7.2 mg/dl	U-Pro	2~4 g/d
T Chol	182 mg/dl	染色体検査	46, XY

性に肥大す。

DIP(drip infusion pyelography)(図1)； 右腎盂腎杯の描出はなく、左腎は不完全重複腎盂重

図1. DIP. 右腎盂の描出がなく、右膀胱尿管逆流のため、右下部尿管が一部描出されている。左は重複腎盂、重複尿管を呈している。

複尿管を呈する。又、右膀胱尿管逆流を認める。
トルコ鞍写真、頭部CT像(図2)； 異常なし。
骨X線像； 骨端線未閉鎖、骨年齢14.6才。
睾丸生検(図3)； 精細管は小児期相当で、間質には未熟なLeidig細胞がわずかに存在する。

腎生検； 病理診断； Focal segmental sclerosing glomerulonephritis. 蛍光顕微鏡写

図2. (左図)トルコ鞍写真。(右図)頭部CT像。トルコ鞍に変形を認めず。CTにて、トルコ鞍内、鞍上部に異常を認めず。

図3. 睪丸生検。精細管は小児期相当で、間質には未熟なLeydig細胞がわずかに認められる。(HE染色, ×250)

表2. 内分泌学的検査(1)

GH	0.8 ng/ml	Cortisol	15.3 μg/dl
ACTH	25 pg/ml	Testosterone	38 ng/dl
Prolactin	8 ng/ml	E ₂	15.4 pg/ml
FSH	<2.0 mIU/ml	U-17OHCS	7.3 mg/d
LH	4.7 mIU/ml	U-17KS	3.5 mg/d
TSH	6.3 μU/ml	Somatomedin C	
T ₃	128 ng/dl		0.49 U/ml
T ₄	9.4 μg/dl	PRA	1.32 ng/ml/h
		PAC	6.1 ng/dl

真； IgM, C₄が毛細血管壁，メザンギウムで陽性。他は陰性。電子顕微鏡写真； 上皮細胞の空胞変性と足突起の融合を認める。

内分泌学的検査； 表2に示すように，LH, FSH, GHの基礎値は低値で，テストステロン，尿中17-KSは低値，Somatomedin Cは正常下限であった。TSHは軽度上昇を認めるが，その他のホルモン値は正常範囲内であった。

下垂体ホルモン分泌予備能検査においては，まずゴナドトロピンに関しては，夜間採血(図4)でLH, FSHの一過性の上昇を認めたものの，思春期発来時に特徴とされる拍動性の分泌は認められなかった。また，初回LH-RH試験におけるLH, FSHの反応は無反応であったが，LH-RHの6日間連日点滴静注により，LH, FSHの反応の改善が認められ，7日目のLH-RH試験において，LHは4.2から27.2mIU/mlへ，FSHは<2.0より6.0mIU/

図4. 夜間分泌

図5. LH-RH連続負荷試験

図6. (左) Clomiphene試験. (右) HCG試験

mlへ反応の改善が認められた(図5). clomiphene試験において，LH, FSHは無反応で，HCG試験においても，テストステロンは無反応であった(図6)。

次にGHに関しては，GRF試験のみで，GHの軽度上昇を認めたが，アルギニン，インスリン負荷試験の両者に無反応であった(表3)。又，図4の夜間採血においても，GHの分泌増加を認めなかった。

表3に示す他の検査では，インスリン低血糖刺激に対するACTH，コルチゾールの反応，および，TRH試験に対するTSH，PRLの反応はすべて正

表3. 内分泌学的検査(2)

Arginine test	0'	30'	60'	90'	120'			
GH ng/ml	0.9	1.9	1.6	2.4	1.5			
Insulin tolerance test	0'	30'	45'	60'	90'	120'		
Glucose mg/dl	87	56	72	83	91	86		
GH ng/ml	0.5>	0.7	1.5	1.0	0.5	0.8		
ACTH pg/ml	35	69	105	66	27	23		
Cortisol µg/dl	17.1	12.1	19.3	22.6	21.7	14.8		
GRF test	0'	15'	30'	60'	90'	120'		
GH ng/ml	0.6	5.3	4.4	1.3	1.3	1.0		
TRH test	0'	15'	30'	60'	90'	120'		
TSH µU/ml	7.0	27.7	35.5	31.1	25.9	20.7		
PRL ng/ml	8	37	35	21	16	14		
高張食塩水負荷試験	-15'	0'	30'	60'	90'	120'	135'	150'
		5% NaCl 0.05ml/kg/min×120min						
P. Osm m Osm/l	284	282	289	292	297	301	302	300
ADH pg/ml	2.8	3.5	4.0	7.0	10.5	9.5	9.5	14.0
75g OGTT	0'	30'	60'	90'	120'	180'		
Glucose mg/dl	94	145	132	128	115	104		
IRI µU/ml	16	151	70	112	33	84		

常で、高張食塩水負荷試験におけるADHの反応も正常であった。75g OGTTにて、耐糖能は正常だが、肥満によると思われる血漿IRIの過剰反応を認めた。

以上より、本例をKallmann症候群と診断した。又、右腎低形成による左腎へのoverloadの結果、慢性糸球体腎炎を合併し、蛋白尿、高血圧を呈していると考えられた。又、肥満も両症状に悪影響を及ぼしていると考えられた。

考 察

Kallmann症候群における性腺機能低下症は、視床下部の障害に起因するという考え²⁾⁻⁶⁾が有力であるが、本例においても、LH-RH連続負荷試験でLH、FSHの反応性が改善し、clomiphene試験には無反応であったことより、それを裏づけている。

Kallmann症候群において、各種の奇形、異常を合併することが報告⁷⁾されているが、本邦例では、停留睪丸の合併例は多く報告⁸⁾⁹⁾されているものの、腎奇形の合併例の報告は少ない。又、欧米ではかなりの頻度で合併する肥満も、本邦例ではむしろ少なく、単独ゴナドトロピン欠損に特徴的な類宦官体形を示す報告例¹⁰⁾が多いようである。本

例のように、右腎低形成、停留睪丸、肥満を同時に合併する症例はまれであると考ええる。本症候群において、しばしば家族内発生を認めることはよく知られているが¹¹⁾¹²⁾、本例では腎奇形の家族内発生を認めたものの、嗅覚異常、性腺機能低下症に関しては不明であった。

次に、本症候群における内分泌学的検索が各種報告⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾されている。井林らの報告¹¹⁾によれば、本邦例ではGH分泌反応低下所見が、ほぼ全例で認められる。本例のGH分泌に関しては、その障害度が本邦報告例より高度で、幼少時よりほぼ-2SDの低身長が持続し、各種GH刺激試験に無反応であるばかりでなく、夜間分泌検査等より、GH分泌そのものが障害されていると考えられ、Espinosa¹⁴⁾の言う、アンドロゲン分泌不全に基づく二次的なGH分泌反応の低下という見解のみでは説明できない。しかも本例では、GRF試験のみにGHのわずかな反応性が認められたことより、視床下部レベルでのGRF産生の低下による、GH分泌障害の可能性もあり、Kallmann症候群の障害部位として、視床下部説が有力であることを考え合わせると興味深いと思われる。

次に、本例に合併した肥満に関しては、明らか

に肥満をきたす原因は不明であったが、視床下部性肥満の可能性も一因として考えられた。視床下部性肥満においては、過食を特徴とするが、その他に、単純性肥満に比し、インスリン過剰分泌、GH分泌不全が特徴とされ¹⁵⁾、本例と矛盾しない。一方、肥満により、各種内分泌機能検査で反応性の低下が認められ、肥満の改善とともに反応性の改善が認められることが特にGHに関し報告¹⁶⁾¹⁷⁾されているが、本例における肥満が、GH分泌刺激試験における無反応性の結果に一部影響を与えている可能性もあると考えられた。

結 語

腎奇形、停留睾丸、肥満、低身長を合併したKallmann症候群の1例につき詳細な内分泌学的検索を行ない、LH-RHの分泌不全による視床下部性機能低下症を示唆する所見を得た。さらに、GH分泌障害、肥満に関しても視床下部障害に起因する可能性もあり、考察を加えた。

謝辞 本症例に御協力いただいた浜松医科大学泌尿器科教授 阿曾佳郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kallmann FJ, et al: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Amer J Ment Defic* 48: 203, 1944.
- 2) Colle ML, et al: Kallmann's syndrome: Effect of repeated stimulation of pituitary-gonadal axis with LH-RH. *J Reprod Med* 18: 31, 1977.
- 3) Saules MR, Hammond CB: Female Kallmann's syndrome: Evidence for a hypothalamic leutenizing hormone releasing hormone deficiency. *Fertil Steril* 33: 82, 1980.
- 4) Schroffner WG, et al: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome) unresponsive to clomiphene citrate. *J Clin Endocr* 31: 267, 1970.
- 5) Boyar RM, et al: The effect of clomiphene citrate in anosmic hypogonadotrophism. *Ann Intern Med* 71: 1127, 1969.
- 6) Spitz IM, et al: Isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1035, 1975.
- 7) Liebllich JM, et al: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome). Clinical and laboratory studies in 23 cases. *Amer J Med* 73: 506, 1982.
- 8) 中内真佐子, 他: LH-RHを連続投与した小児Kallmann症候群の1例. *ホルモンと臨床* 27: 65, 1979.
- 9) 西田師子, 他: Kallmann症候群の1症例—特に治療とその経過について—. *ホルモンと臨床* 32: 737, 1984.
- 10) 井坂勝利, 他: Kallmann症候群の1剖検例. *日内会誌* 68: 89, 1979.
- 11) 井林 博, 岡嶋泰一郎: Kallmann症候群. *日本臨床* 40: 352, 1982.
- 12) Santen RJ, Paulsen CA: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 47, 1973.
- 13) Boyar RM, et al: Studies of endocrine function in "isolated" gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 64, 1973.
- 14) Espiner EA, et al: Pituitary and gonadal function in hypogonadotropic hypogonadism. *Acta Endocrinol* 73: 209, 1973.
- 15) Bray GA, Gallagher TF: Manifestations of hypothalamic obesity in man: A comprehensive investigation of eight patients and a review of literature. *Medicine* 54: 301, 1975.
- 16) Ball MF, et al: Growth hormone response in the thinned obese. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 498, 1972.
- 17) Williams T, et al: Impaired growth hormone-releasing factor in obesity. *N Engl J Med* 311: 1403, 1984.