

Title	造精機能導入に成功したKlallmann症候群の1例
Author(s)	布施, 秀樹; 伊藤, 晴夫; 皆川, 秀夫; 川村, 健二; 島崎, 淳
Citation	泌尿器科紀要 (1982), 28(9): 1167-1172
Issue Date	1982-09
URL	http://hdl.handle.net/2433/123167
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の 1 例

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

布	施	秀	樹
伊	藤	晴	夫
皆	川	秀	夫
川	村	健	二
島	崎		淳

A CASE OF KALLMANN'S SYNDROME WITH
SUCCESSFUL INDUCTION OF SPERMATOGENESISHideki FUSE, Haruo ITO, Hideo MINAGAWA,
Kenji KAWAMURA and Jun SHIMAZAKI*From the Department of Urology, School of Medicine Chiba University, Chiba, Japan**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

A 26-year-old single man visited our hospital with the chief complaint of having neither an ejaculation nor an orgasm. He was 180 cm tall and weighed 65 kg. He had very sparse pubic hair and no palpable prostate. Both testes were fairly small: The left testis was $28 \times 19 \times 17$ mm. The basal levels of LH, FSH and testosterone in the blood were 4.5 mIU/ml, 2.0 mIU/ml and 68 ng/dl, respectively, which showed hypogonadotropic hypogonadism. He was found to have anosmia in the venous olfactory test with Alinamine® (Thiamin propyl disulfide). The diagnosis of Kallmann's syndrome was made by the above findings. To induce secondary sexual characteristics, hCG of 1000 I.U. was administered twice a week. After 30 weeks of hCG administration, he had pubic hair which was of female type, and he was bearded. Then he was able to have an ejaculation and the results of the semen analysis were: volume 1.5 ml, sperm count 82×10^6 /ml and motility 30%.

Key words: Anosmia, Hypogonadotropic hypogonadism, hCG, Induction of spermatogenesis

緒 言

無嗅覚症あるいは嗅覚減退症を伴う hypogonadotropic hypogonadism は, Kallmann 症候群と呼ばれる¹⁾. その病因については, 発生学的に鼻嗅頭粘膜, 嗅神経および視床下部は, 近接した部位にあるため, その発達障害により, 嗅覚障害とゴナドトロピン分泌不全とが合併したものと説明されている²⁾. われわれは, 本症の26歳男子に hCG を投与し, 二次性徴の発現ならびに造精機能導入に成功したので報告する.

症 例

患者: 鈴○茂, 26歳, 男子, 未婚.

主訴: 射精障害.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 弟1人, 既婚, 子供1人.

現病歴: 勃起するが, 射精, orgasm がないため当科受診. libido はあり. 鬚は, 剃らない.

現症: 身長 180 cm, 体重 65 kg, 指極 186.5 cm, 乳房正常, 陰茎, 母指大, 睪丸, 左 $28 \times 18 \times 17$ mm, 右 $29 \times 19 \times 17$ mm, 副睪丸, 精管ともに異常なし, 前立腺触知せず, 恥毛および腋毛なし.

検査成績: 血算, 赤血球数 516×10^4 /mm³, 白血球数 $7,100$ /mm³, 血小板数 21.7×10^4 /mm³, ヘモグロビン 15.2 g/dl, ヘマトクリット値46.6%. 血液化学, GOT 21 mU/ml, GPT 11 mU/ml, LDH 142

mU/ml, Al-p 75 mU/ml, 総蛋白 8.5 g/dl, Alb 5.6 g/dl, 尿酸 4.9 mg/dl, BUN 12 mg/dl, creatinine 1.2 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 9.8 mg/dl, 無機磷 3.7 mg/dl, 黄疸指数 2.4. 尿検, pH 5.0, 比重 1.017, 蛋白(-), 糖(-), 赤血球 1/数視野, 白血球 1/各視野.

内分泌学的所見: 血中 LH 4.5 mIU/ml, FSH 2.0 mIU/ml, テストステロン 68 ng/dl, hCG 試験³⁾ (ゴナトロピン[®] (帝臓) 4000単位, 3日連続筋注) 血中テストステロン値は, 前値 72 ng/dl が, 4日目には 515 ng/dl に達した (Fig. 1). LH-RH 試験³⁾ (LH-RH タナベ注射液[®] (田辺), 100 μg 静注) 血中 LH, FSH の前値は, それぞれ 6.2 mIU/ml, 4.0 mIU/ml であったが, その30分値は, 18.8 mIU/ml, 5.1 mIU/ml となった (Fig. 2).

末梢血リンパ球培養による染色体検査では, 46, XY と正常男子型であった (Fig. 3).

トルコ鞍 X-P, 異常なし.

経静脈性嗅覚検査⁴⁾にて嗅覚障害あり.

以上より Kallmann 症候群と診断し, 二次性徴発現の目的で hCG, 1回1,000単位, 週2回の投与を開始した. 20回投与を1クールとした. 治療による精液所見, 血中テストステロン値および臨床所見の変化を図に示す (Fig. 4, 5). 3クール終了後, 髭は5日に1度, 剃る程度となり, 恥毛も増加し, 女性型となった. また前立腺は触知できなかったが, 射精が可能となり, その精液所見は, 精液量 1.5 ml, 精子濃度 82×10^6 /ml, 運動率 30% であった. hCG 1000単位投与後, 3日目の血中テストステロン値が, 正常成人男子範囲内にあることより, 5クール目より, 週1回投与とした. 投与後, 1週目の血中テストステロン値は, 正常より, やや低値であったが, 7クール終了後には, 髭剃りは, 3日に1度となり, 前立腺も母指頭大に触れるようになった. 精液検査では, 精液量が 3 ml と, 3クール終了時のその2倍となったが, 精子濃度ならびに運動率は, それぞれ 91×10^6 /ml, 30% と, 3, 4, 5ならびに6クール終了時のものと, 大差なかった. 現在, hCG 1000単位, 週1回の投与で, 経過観察中である.

考 察

Kallmann 症候群は, 嗅覚障害を伴う hypogonadotropic hypogonadism で別名, olfacto-genital dysplasia と呼ばれ, 1944年 Kallmann により最初に報告された¹⁾. 鼻咽頭粘膜, 嗅神経ならびに視床下部は, 発生学的に近接しており, [この部の障害によ

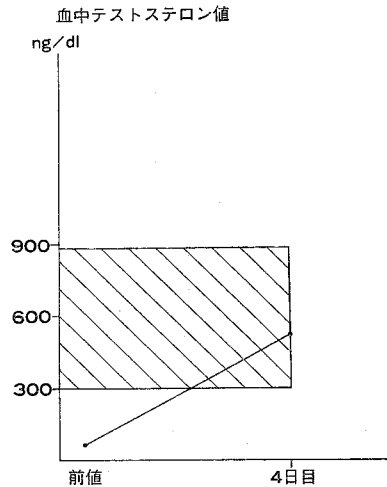


Fig. 1. hCG 試験 (hCG 4000 単位, 3日連続筋注)

血中テストステロン値は, 前値 72 ng/dl が 4日目には, 515 ng/dl と増加し, 成人男子正常値に達した.

▨: 成人男子正常値

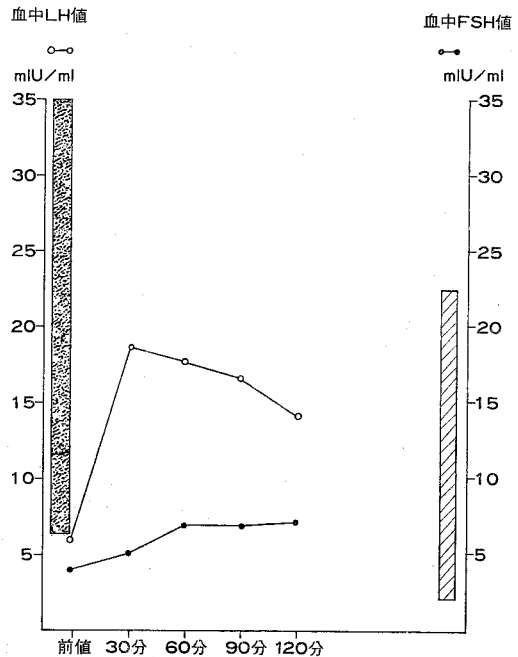


Fig. 2. LH-RH 試験 (LH-RH 100 μg 静注)

LH は前値 6.2 mIU/ml が, 30分後に 18.8 mIU/ml, FSH は前値 4.0 mIU/ml が 120分後に 7.0 mIU/ml とそれぞれ 3倍, 1.7倍の増加率を示した.

▨: LH の成人男子正常値, ▨: FSH の成人男子正常値

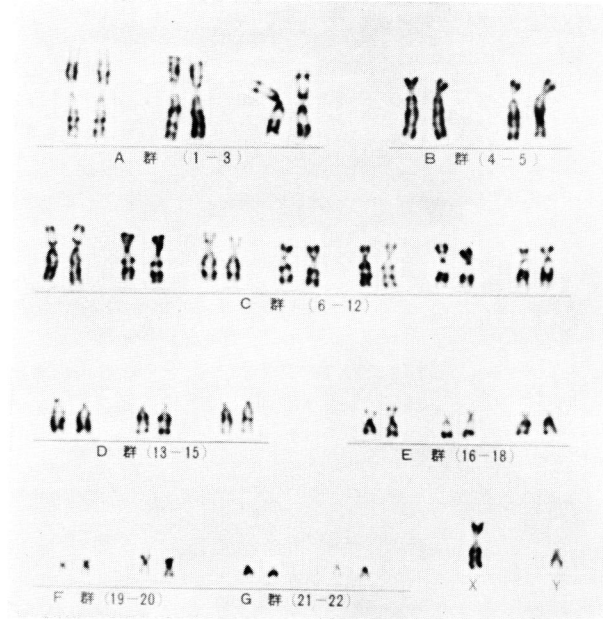


Fig. 3. 染色体型, 46 XY と正常男子型であった.

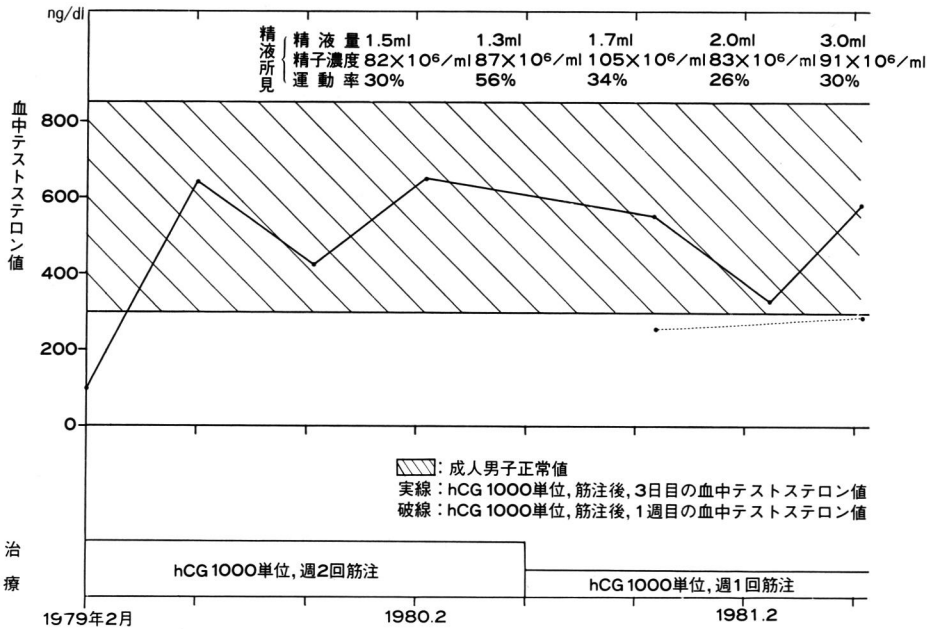


Fig. 4. 治療経過と精液所見, 血中テストステロン値

り, 嗅覚障害および LH-RH 分泌障害がおり, 後者は, hypogonadotropic hypogonadism をきたす. これが本症の本態とされる²⁾.

本症は家族内発生が, しばしば認められ⁵⁾, 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⁾等, 諸説があるが, 伴性劣性遺伝は女子にも認められることより否定的と言ってよいだろう. 自験例は家族内に

本症を認めなかった. 男女比は 5 : 1 と男子に多いとされる⁹⁾. 合併症としては, 腎無発症¹⁰⁾などの尿路系異常, 脳室拡大などの中樞神経系の異常¹¹⁾が指摘されているが, いずれも本症に特有なものとはいえない. 自験例でも, 何ら認むべき合併症はなかった.

LH-RH 投与に対して, 血中 LH, FSH の反応は, 無反応から正常反応¹²⁾のものまで種々あり, なか

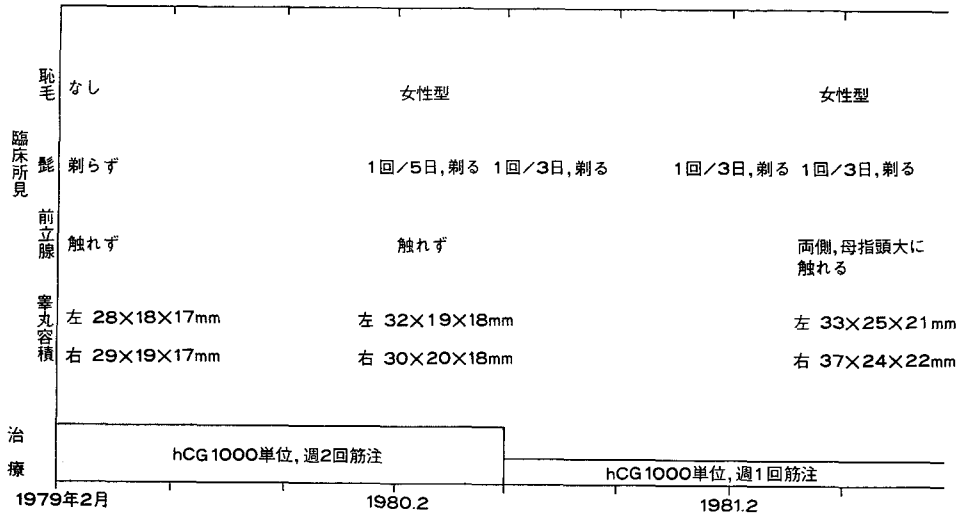


Fig. 5. 治療経過と臨床所見

には LH, FSH 両者の反応に解離のみられるものも報告されている¹³⁾. Zárate は, LH-RH の長期投与によっても, 反応性に改善のみられないものは, 下垂体にも, 一次的障害が存在するとしている¹⁴⁾. いっぽう, LHの反応低下および FSH の反応が正常と, 両者に解離のみられるものは, 思春期前の男子のそれ¹⁵⁾と類似しており, 必ずしも, 一次的に下垂体の LHの分泌に障害があるとは言えない. 自験例は, LH-RH 1回投与に対して, 比較的良好な反応を示しており, 原発性下垂体障害については, 否定的である.

hCG 投与に対する血中テストステロンの反応についても, 同様に長期投与にても, 反応不良のものは, 原発性睾丸障害も考えられよう¹⁶⁾. 自験例は, 血中テストステロン値が hCG 投与により, 正常域にまで達しており, 睾丸 Leydig 細胞の機能には, 一次的の障害はないものと思われた.

治療は, 二次性徴の発現および造精機能導入を目的としておこなわれる. 本症は, LH-RH の分泌不全があるので, LH-RH を投与すればよいわけであるが, その生物学的半減期は, 4分と短いことより¹⁷⁾, 頻回投与が必要で, 治療薬として, 實際上, 不適當である. これを解決するものとして, 高活性で長期作用のある LH-RH の analogue の鼻粘膜噴霧法¹⁸⁾もあるが, 逆に, 下垂体からの LH, FSH 分泌を抑制した¹⁹⁾とする報告もあり, 今後, 期待できる治療法であろうが, 実用化には, まだ検討を要しよう. したがって現在では, 前述の2つの目的のために, hCG および hMG が投与される. それは, 二次性徴の発現のためには, hCG つまり LHによる血中テストステロ

ン値の上昇のみでよいが, 造精機能導入には, テストステロンのみならず, FSH 作用のある hMG も必要であるからである²⁰⁾.

hCG の投与量は, 週5000から12000単位で開始し, 漸次投与量を減らす方法が一般的であるが²¹⁾, hCG に対する反応は, 症例により異なることより, 血中テストステロン値により判断すべきであろう. また, ごくまれに hCG に対する抗体が出現し, hCG の効果が減弱する場合²¹⁾もあり, その意味でも, 定期的に, 血中テストステロン値の測定が必要であると言えよう. hMG は, 週3回, 1回75~150単位投与するものが多く²²⁾, 造精機能の導入をみない場合は, さらに増量するものもある. 今後, 適切な投与量が検討されるべきであろう. 自験例は, 二次性徴の発現のために, hCG の週2,000単位投与より開始したが, これは諸家の投与量に比べて少ないが, 血中テストステロン値は正常域に達しており, Leydig 細胞の反応性が良好なことを示した.

自験例は hCG のみの投与で造精機能が導入されたが, hCG による睾丸内テストステロン濃度の上昇に加えて, FSH が下限ではあるが, 正常範囲内にあることによると推察された. また, FSH 値が, 正常範囲内にあること, および睾丸容積が比較的大きいことは, 自験例が, hCG 投与前にある程度, 造精機能をもっていた可能性を示し, 'Fertile eunuch' の範囲にも属することを示唆した. いっぽう, Santen ら²⁴⁾は, LH, FSH がともに低値の症例に hCG を単独投与し, 造精機能導入に成功している. その精子濃度は $39 \times 10^6 / \text{ml}$ であり, 2児を得ている. しかし hCG 単

独投与では、精液中に精子細胞が多数出現したとする報告²⁵⁾もあり、FSH 欠如により精子細胞の精子への成熟が障害された可能性があり、やはり、一般的には、hypogonadotropic hypogonadism の造精機能導入には、hCG および hMG 両者の併用が望ましいと思われる。

結 語

hCG 投与により、射精可能となり、精液中に精子の出現をみた Kallmann 症候群の 1 例を経験したので、若干の文献の考察を加えて報告した。

(稿を終えるにあたり、嗅覚試験に御助力をいただいた当学医学部耳鼻咽喉科猿田敏行先生に感謝いたします。

本論文の要旨は、1982年2月、第86回、日本不妊学会関東地方部会において発表した。)

文 献

- 1) Kallmann FJ, Schoenfeld WA and Barre SF: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Amer J Ment Defic* 48 : 203~236, 1944
- 2) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility-a review. *Andrologia* 11 : 77~107, 1979
- 3) 島崎 淳・伊藤晴夫: 性腺機能(男子). *日本臨床* 37 : 2595~2599, 1979
- 4) 内藤準哉・金子敏郎: 味覚・嗅覚異常. *総合臨床* 29 : 1463~1468, 1980
- 5) Turner RC, Bobrow M, Bobrow LG, Mackinnon PCB, Bonnar J, Hockaday TDR and Ellis JD: Cryptorchidism in a family with Kallmann's syndrome. *Proceed Roy Societ Med* 67 : 33~35, 1974
- 6) Sparkes RS, Simpson RW and Paulsen CA: Familial hypogonadotropic hypogonadism with anosmia. *Arch Intern Med* 121 : 534~538, 1968
- 7) Santen RJ and Paulsen GA: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. 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) Jones JR and Kemmann E: Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obste Gynecol Annu* 5 : 443~466, 1976
- 10) Swanson SL, Santen RL and Smith DW: Multiple lentiginos syndrome. New findings of hypogonadotrophism, hyposmia and unilateral renal agenesis. *J Pediatr* 78 : 1037~1039, 1971
- 11) Merriam GR, Beitins IZ and Bode HH: Father-to-son transmission of hypogonadism with anosmia. *Am J Dis Child* 131 : 1216~1219, 1977
- 12) Marshall JC, Harsoulis P, Anderson DC, McNeilly AS, Besser GM and Hall R: Isolated pituitary gonadotrophin deficiency: Gonadotrophin secretion after synthetic luteinizing hormone and follicle stimulating hormone-releasing hormone. *Brit Med J* 16 : 643~645, 1972
- 13) Isurugi K, Wakabayashi K, Fukutani K, Takayasu H, Tamaoki B and Okada M: Responses of serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in various forms of testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 37 : 533~539, 1973
- 14) Zárate A, Kastin AJ, Canales ES, Soria J and Schally AV: 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
- 15) Roth JC, Kelch RP, Kaplan SL and Grumbach MM: FSH and LH response to luteinizing hormone-releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 35 : 926~930, 1972
- 16) Bardin CW, Ross GT, Rifkind AB, Cargille CM and Lipsett MB: Studies of the pituitary Leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia comparison with normal men, prepubertal boys and hypopituitary patients. *J Clin Invest* 148 : 2046~2056, 1969
- 17) Mortimer GH, McNeilly AS, Fisher RA,

- Murray MAF and Besser GM: Gonadotrophin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. *Brit Med J* 14: 617~621, 1974
- 18) Potashnik G, Ben-Adereth N, Lunenfeld B and Rofe C: Assessment of pituitary response to nasal application of synthetic gonadotropin-releasing hormone in men. *Fertil Steril* 28: 650~654, 1977
- 19) Sandow J, Rechenberg 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
- 20) Steinberger E: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol Rev* 51: 1~22, 1971
- 21) Sokol RZ, McClure RD, Peterson M and Swerdloff RS: Gonadotropin therapy failure secondary to human chorionic gonadotropin-induced antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 929~933, 1981
- 22) Smith KD, Ficher M and Steinberger E: Clinical and laboratory findings during gonadotropin therapy of postpubertal hypogonadotropic hypogonadism. *Andrologia* 6: 147~154, 1974
- 23) McCullagh EP, Beck JC and Schaffenburg CA: Syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low ICSH ("Fertile eunuch"). *J Clin Endocrinol Metab* 13: 489~509, 1953
- 24) Santen RJ and Paulsen CA: Hypogonadotropic eunuchoidism. II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 55~63, 1973
- 25) Gulizia S, Vicari E, Aliffi A and DAgata R: Abnormal germinal exfoliation in semen of hypogonadotropic patients during a hCG treatment. *Andrologia* 13: 74~77, 1980

(1982年3月10日受付)