

診 療

Kallmann's (Olfacto-genital) syndrome の 1 例

宮崎医科大学産科婦人科学教室 (主任: 森 憲正教授)

小池 弘 幸 宮川 勇 生
井上 博 森 憲 正**Key words:** Kallmann's syndrome · Anosmia · LH-RH test · Isolated gonadotropin deficiency · Estrogen-progesterone cyclic therapy

緒 言

Radioimmunoassay (RIA) の進歩により, 微量の血中ホルモンの測定が可能となり, 下垂体前葉から分泌されるホルモンの動態が明らかとなった。なかでも, gonadotropin (Gn) の分泌のみが障害された病態の存在も確認され, gonadotropin 単独欠損症として報告されている³⁾¹²⁾。この gonadotropin 単独欠損症には, しばしば臨床的に神経学的な異常を伴うものが多く, anosmia を伴ったものは olfacto-genital syndrome と呼ばれている。本症は1944年に Kallmann et al.¹⁰⁾ が最初に報告したため, Kallmann's syndrome とも呼ばれ女性での報告は少なく, 内分泌学的にも極めて興味深い疾患である。我々は先に本症の1例に排卵誘発を試み, 妊娠に成功した症例を報告した⁴⁾が, 今回, さらに Kallmann's syndrome と診断した症例に合成 LH-RH の連続投与後, LH-RH テストを行って, LH, FSH 分泌の反応性を確認し, Gn 分泌障害の原因を視床下部に求めることが出来た症例を経験したので, その内分泌学的検査成績を報告する。

症 例

症例: ○水○つ○, 29歳10ヵ月, 未経妊の主婦

主訴: 無月経, 拳児希望

家族歴:

		生殖機能
父56歳 健康	}	女31歳 子供3人
		女29歳 (本症例)
		女27歳 子供1人
母59歳 健康	}	女24歳 子供なし, 月経整順
		女20歳 未婚, 月経整順
		男17歳 未婚

祖父母・父母は血族結婚ではない。また血族に本症例と同様の症状を呈するものはいない。

既往歴: 特記すべきものはない。

月経歴: 月経の自然発来はなく, 24歳の時, ホルモン投与による消褪出血をみた。

結婚歴: 25歳2ヵ月で健康男子と結婚。

知能: 学歴は中学卒・対話ではやや鈍である。

現病歴: 18歳になつても初経が発来しなかつたが, 特別の治療を受けずに放置していた。24歳10ヵ月, 無月経を主訴として, 某病院産婦人科を受診し, 1年間の estrogen-progesterone cyclic therapy を受け消褪出血をみていた。この頃から恥毛・腋毛がわずかながら生じ, 乳房もやや隆起してきた。

27歳8ヵ月, 結婚後2年6ヵ月を経過するも依然として月経が発来しないため近医を受診し再び estrogen-progesterone cyclic therapy を受けていた。

29歳7ヵ月, 精査および治療のため当科を紹介されて受診した。

検査成績

1. 全身所見: 身長161.2cm, 体重58.2kg, span 171.0 cm, webbed neck, cubitus valgus, shield like chest, epicanthus は見られなかつた。

乳房の発育は比較的良好であつたが, 腋毛は, ほとんど認められなかつた。皮下脂肪の沈着は良好であつた。

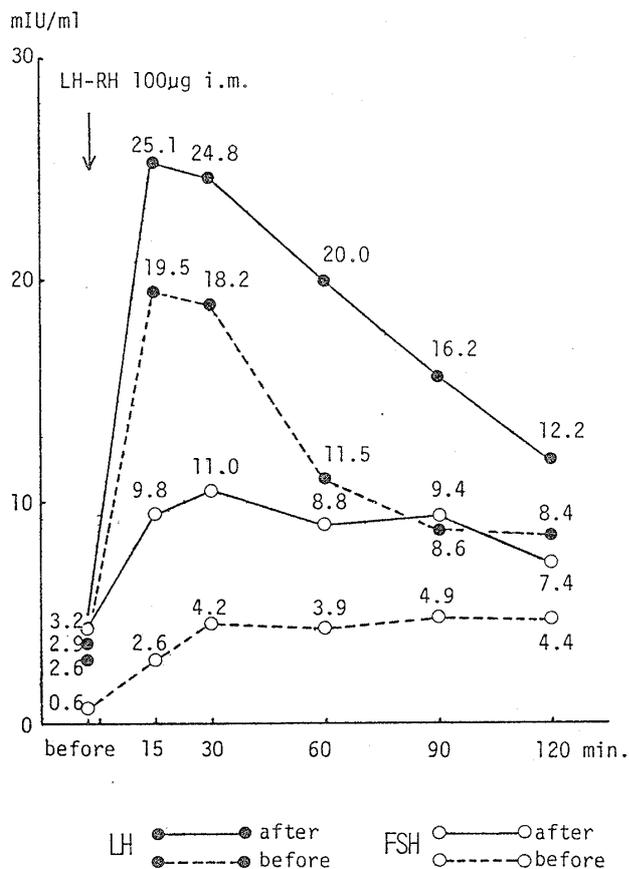
2. 外陰・内性器所見: 恥毛は貧弱であり, 陰核, 小陰唇とも発育不良であつた。膣・子宮腔部は発育不良で, 子宮は拇指頭大, 子宮腔長は3cm であつた。両側附属器は触知されなかつた。

3. 諸検査成績

基礎体温：低温一相性であり，第二度無月経であつた。

LH-RH test：LH, FSHの前値はそれぞれ2.6 mIU/ml, 0.6 mIU/mlで低反応であつた。LH-RHを朝夕100 μ gずつ7日間筋注した後，再びLH-RH testを行つた。LH, FSHの前値は2.9 mIU/ml, 3.2 mIU/mlと増加しており，図1の通

図1 Serum LH and FSH pattern by LH-RH test before and after serial LH-RH injection



り，その反応性も15分後の値はLH 25.1 mIU/ml, FSH 9.8 mIU/ml, 30分後の値はLH 24.8 mIU/ml, FSH 11.0 mIU/mlであり改善がみられた。

TRH test：PRLの前値は8.3 ng/ml, 投与後15分で最高値55.1 ng/mlといくらか低値であつた。またTSHは前値で4.7 μ U/ml, 投与後30分で最高値28.6 μ U/mlと正常反応を示した。

l-Arginine test：GHの値は前値1.0 ng/mlから，投与後30分値は23.9 ng/mlに増加した。

Metopirone test, ACTH test, Dexamethasone suppression test：ACTH, Cortisolはともに正常反応を示した。

その他の内分泌学的検査成績を一括すると表1の通りである。

脳波検査，眼科学的検査，トルコ鞍断層撮影：ともに異常を認めなかつた。

染色体分析：末梢血白血球培養による染色体分

表1 内分泌学的検査成績

T ₃ : 1.3 ng/ml	T ₄ : 8.2 μ g/dl	Cortisol : 2.9 μ g/dl
17KS : 6.1 mg/day	17OHCS : 4.5 mg/day	
DHEA : 12.2 ng/ml	DHEA-S : 414.0 ng/ml	
Testosterone : 0.95 ng/ml		
Progesterone : < 1.0 ng/ml		
Estrogen :		
Estrone : 38.9 pg/ml		
Estradiol : < 10.0 pg/ml		
Estriol : < 5.0 pg/ml		
Aldosterone : 185.2 pg/ml		
Androstenedione : 0.422 ng/ml		
50 g OGTT : within normal range		

表2 hMG stimulation test

(hMG 225 IU/day, 7 days)

M.I.	C.M.(量：結晶形成)	Serum Estradiol	卵巢腫大
before 5/95/5	採取不能 (-)	< 10.0 pg/ml	(-)
hMG 225 IU→	" (-)	< 10.0 pg/ml	(-)
→ 5/80/5	" (-)		(-)
→	" (-)		左やや腫大
→ 5/60/35	" (-)	27.9 pg/ml	"
→	" (-)	48.2 pg/ml	"
→ 5/45/50	" (-)	95.2 pg/ml	"
→	" (-)	132.0 pg/ml	"
after 5/35/60	" (-)		"

析で、46, XX, 15p+と転座が認められた。

嗅覚検査：Olfactogram は、殆ど無嗅覚を示した。

hMG (Humegon) 刺激試験 (表2)：hMG 225 IU/day を7日間投与し、投与前・投与中・投与後の卵巣の反応をみると、4日目から左卵巣が拇指頭大に腫大し、5日目から血中 estradiol の上昇が認められ、腔細胞診の Maturation index も右方移動を示した。しかし、頸管粘液量の増加は認められなかった。

以上より、視床下部に障害をもつ原発無月経であり、anosmia を伴うことから Kallmann's syndrome (Olfacto-genital syndrome) と診断した。

その後の経過：現在、当科不妊外来にて、estrogen-progesterone cyclic therapy 中であるが、現在までのところ、子宮の大きさ及び内分泌学的検査上変化は見られない。

考 察

近年 radioimmunoassay や、合成 LH-RH, TRH の開発により、下垂体前葉ホルモンの動態が明らかになってきた。1966年、Odell¹²⁾は下垂体前葉ホルモンの測定を行い、前葉ホルモンのうち1種類のみが分泌が障害された病態の存在を確認し、前葉ホルモン単独欠損症 (isolated deficiencies of anterior pituitary hormone) として報告した。

女性での Gn 単独欠損症の診断基準は、1) 原発無月経、2) 第二性徴の欠如ないし低下、3) eunuchoid 体型、4) 骨年齢の遅延、5) Gn の基礎値が 5mIU/ml 以下の Gn 分泌不全の状態にあり、かつ他の下垂体前葉の tropic hormone 分泌が正常であることが必須条件である³⁾。

また、Gn 単独欠損症の多くは、視床下部にその障害部位をもつ¹⁴⁾といわれており、長期間にわたり LH-RH の刺激を受けない下垂体の gonadotropin 分泌細胞は LH-RH に対して、多くの場合低反応ないしは無反応である。そのため下垂体に障害はなく視床下部の LH-RH 分泌に障害があることを証明するには、合成 LH-RH の連続投与により下垂体 gonadotropin 分泌細胞を

LH-RH で刺激したのち、更に LH-RH test を行うことが必要である^{15)~7)13)}。これまで Kallmann's syndrome の報告例中、LH-RH 連続テストを行い、障害部位の決定まで詳細に検討した報告^{2)5)~7)13)14)16)}は少ない。我々の症例では LH-RH を朝夕 100 μ g ずつ7日間筋注した後の LH-RH test で LH, FSH の反応性が増加したことにより、視床下部性の原発無月経が考えられた。

hMG (Humegon) 225 IU/day 7日間投与による卵巣刺激試験では、10.0 pg/ml 以下であった血中 estradiol 値は、132.0 pg/ml と著明な上昇を示し、左卵巣もやや腫大した。腔細胞診の Maturation index は明らかに右方移動が認められた。しかし頸管粘液の増加は認められなかった。これは長期間の低 estrogen 状態のため、子宮は小児様であり、短期間 hMG 刺激による estrogen の一過性上昇に対する頸管上皮の反応が十分でなかったものと考えられた。

Gn 単独欠損症と anosmia との関係については解剖学的に、嗅覚の中樞である狭義の嗅脳は前部〔嗅葉 (嗅球, 嗅索) 嗅傍領〕と後部 (終板旁回, 前有孔質, 梨状葉前野, 梨状葉皮質, 扁桃体) からなり、この扁桃体が Gn 分泌調節に関与している³⁾とされている。また嗅球を破壊した成熟雌マウスは、卵巣の萎縮が起こる⁸⁾¹¹⁾といわれており、発情に対する嗅覚の重要性がうかがわれる。

Tagatz et al.¹⁵⁾, Jones et al.⁹⁾は anosmia を伴う Gn 単独欠損症患者に、排卵誘発を試み妊娠に成功した二症例を報告した。また我々も1977年 hMG-hCG 療法による排卵・妊娠に成功しすでに報告している⁴⁾。

結 論

Kallmann's syndrome と診断した1例に LH-RH 連続テストを含む内分泌学的諸検査を行なった。これらの成績より本症例は、Gn 単独欠損症に anosmia を伴った Kallmann's (Olfacto-genital) syndrome の診断基準を満足し、その障害部位は視床下部にあるものと推測された。

現在 estrogen-progesterone cyclic therapy により子宮の発育を試みている。

文 献

1. 赤嶺康夫：ゴナドトロピン単独欠損症の障害部位。医学のあゆみ, 91:244, 1974.
2. 井村裕夫, 吉本祥生, 加藤 謙, 森寺邦三郎, 中井義勝：下垂体前葉ホルモン単独欠損症。臨床科学, 10:33, 1974.
3. 宮川勇生, 井福正規, 井上 悟, 藤崎俊一, 森 憲正：Gonadotropin単独欠損症。日不妊会誌, 21:52, 1976.
4. 宮川勇生, 宗村正英, 前山昌男, 藤崎俊一, 森 憲正：Olfacto-genital syndromeと妊娠。日産婦誌, 29:294, 1977.
5. 中内真佐子, 加納健一, 齋藤喜親, 中川宗一, 桜田則之, 大島博幸：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.
6. Antaki, A., Somma, M., Wyman, H. and Camphenhout, J.V.: Hypothalamic-pituitary function in th Olfacto-Genital syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38:1083, 1974.
7. Aono, T., Kinugasa, T., Yamamoto, T., Miyake, A. and Kurachi, K.: Assessment of gonadotropin secretion in women with anorexia nervosa. Acta Endocr., 80:630, 1975.
8. Chaussain, J.L., Garnier, P.E., Binet, E., Vassal, J., Scholler, R. and Job, J.C.: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in hypophyso-gonadal disorders of children and adolescents. Hypopituitarism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38:58, 1974.
9. Jones, J.R., Kemmann, K., Cresci, J. and Solish, G.I.: Anosmia and hypogonadism with ovarian mosaicism. Am. J. Obstet. Gynecol., 121:991, 1975.
10. Kallmann, F.J., Schoenfeld, W.A. and Barrera, S.E.: The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am. J. Ment. Defic., 48:203, 1944.
11. Naftolin, F. and Harris, G.W.: Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anosmic met. Nature, 232:496, 1971.
12. Odell, W.D.: Isolated deficiencies of anterior pituitary hormones. J.A.M.A., 197:1006, 1966.
13. Reitano, J.F., Caminos-Torres, R. and Snyder, P.J.: Serum LH and FSH responses to the repetitive administration of gonadotropin-releasing hormone in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41:1035, 1975.
14. Spitz, I.M., Diamant, Y., Rosen, E., Bell, J., David, M.B., Polishuk, W. and Rabinowitz, D.: Isolated gonadotropin deficiency. New Engl. J. Med., 290:10, 1974.
15. Tagatz, G., Fialkow, P.J., Smith, D. and Spadoni, L.: Hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia in the female. New Engl. J. Med., 283:1326, 1970.
16. Zarate, A., Kastin, A.J., Soria, J., Canales, E.S. 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, 1973.

(No. 5368 昭58・9・19受付)