

糖尿病と下垂体機能障害を合併し、高度の痴呆を呈した  
Klinefelter 症候群の 1 例

信貴山病院ハートランドしぎさん内科  
葛本 雅之, 鎌田 勝三郎

信貴山病院ハートランドしぎさん精神科  
中江 恵美子

済生会御所病院内科  
藤本 伸一, 藤井 謙裕

奈良県立医科大学第 1 内科学教室  
椎木 英夫, 藤本 眞一, 金内 雅夫, 土肥 和紘

**A CASE OF KLINEFELTER'S SYNDROME ASSOCIATED WITH DIABETES  
MELLITUS, PITUITARY GLAND DYSFUNCTION, AND SEVERE DEMENTIA**

MASAYUKI KUZUMOTO and KATSUSABUROU KAMADA  
*Department of Internal Medicine, Heartland Shigisan, Shigisan Hospital*

EMIKO NAKAE  
*Department of Psychiatry, Heartland Shigisan, Shigisan Hospital*

SHINICHI FUJIMOTO and YOSHIHIRO FUJII  
*Department of Internal Medicine, Saiseikai Gose Hospital*

HIDEO SHIIKI, SHINICHI FUJIMOTO, MASAO KANAUCHI and KAZUHIRO DOHI  
*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received April 9, 1999

*Abstract*: We report a case of Klinefelter's syndrome associated with diabetes mellitus, pituitary gland dysfunction, and severe dementia. The patient was a 70-year-old man who had been under medical treatment for diabetes mellitus for twenty years. In March 1998, he developed cerebral infarction and symptoms of dementia. Physical examination revealed projection of both forehead and lower jaw, hypoplasia of the genitals, and blood flow insufficiency beyond the bilateral popliteal arteries. Chromosomal analysis showed a 46, XY/46, XX/47, XXY mosaic pattern. HbA1c rose to 8.4 % and  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS was 0.02 ng/ml, indicating decreased insulin secretion. A pituitary gland dysfunction complicated the clinical scenario in this patient, the secretion of growth hormone, adrenocor-

ticotropic hormone, prolactin, and cortisol was increased, and that of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone was decreased. Magnetic resonance images of the head showed a normal-appearing pituitary gland and cerebral infarction at both the middle and posterior cerebral artery. Therefore, our patient was considered to have vascular dementia.

In this report, we discuss the relationship between Klinefelter's syndrome and either diabetes mellitus or pituitary gland dysfunction.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 277~285, 1999)

**Key words** : dementia, diabetes mellitus, Klinefelter's syndrome, pituitary gland dysfunction

## はじめに

Klinefelter 症候群は、小睾丸、無精子症、女性化乳房、および尿中ゴナドトロピン排泄増加を呈する原発性性腺機能低下症の1つである<sup>1)</sup>。本症候群は、過剰のX染色体に基づく先天性疾患であり<sup>2)</sup>、その合併症には精神障害、静脈瘤、脊髄変形、骨異常、胆石症、鼠径ヘルニア、潜伏辜丸、内分泌異常、泌尿・生殖器異常、色盲、腫瘍、慢性肺疾患などが知られている<sup>3)</sup>。今回われわれは、糖尿病と下垂体機能障害を合併し、高度の痴呆を発症した Klinefelter 症候群の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：70歳，男性

主訴：異食・暴力行為

家族歴：特記することはない。

生活歴：尋常小学校を卒業後、農業に従事していた。

既婚。子どもはいない。飲酒は1日ビール1本、喫煙は1日30~40本。

既往歴：35歳 胃潰瘍で胃切除。

65歳 糖尿病性壊疽で左第4趾切断。

69歳 糖尿病性壊疽で右第5趾切断。

現病歴：50歳時から糖尿病のために近医で経口血糖降下薬が投与されていた。平成10年3月中頃から、トイレ以外の場所で排泄するなどの痴呆症状が出現していた。3月29日に部屋中に便を撒き散らし倒れているのを発見されて他院に入院し、脳梗塞と急性膀胱炎の診断で治療を受けた。しかし、異食行為と看護婦への暴力行為があるために当院に紹介され、6月2日に入院した。

入院時現症：身長191cm，体重82kg，体温37.1℃，血圧122/70mmHg，脈拍66/分，不整。眼窩上縁と下顎に突出を認める。腋毛はなく，陰毛は疎である。陰茎は

発育が不良であり，精巣は小指頭大で硬度が軟である。胸腹部には，上腹部の手術痕以外に異常所見を認めない。病的反射はないが，左下肢不全麻痺がある。両側の大腿・膝窩動脈を触知するが，後脛骨・足背動脈を触知しない。右第5と左第4趾は切断されている。両側踵部に黒色期3度，右足外側部に黄色期4度の褥瘡を認める(Fig. 1)。

入院時検査所見：検尿では，蛋白，糖，および潜血が陽性であった。血液学・血液生化学検査では，軽度の正球性正色素性貧血と，血糖，HbA1c，および尿素窒素に高値が認められた。染色体検査では，46,XY/46,XX/47,XXYであった(Table 1)。改訂長谷川式簡易知能評

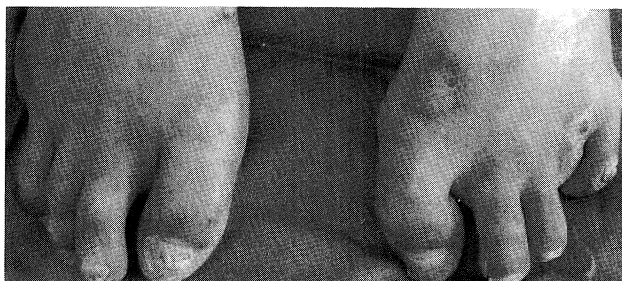
Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		CK	89 IU/l
Protein	30 mg/dl	Amylase	37 IU/l
Glucose	0.25 g/dl	Lipase	21 IU/l
Occult blood	(+)	T. Bil	0.5 mg/dl
Ketone body	(-)	TP	7.5 g/dl
Sediment		Alb	51.2 %
RBC	3~5 /HPF	$\alpha 1$	3.1 %
WBC	15~20 /HPF	$\alpha 2$	8.4 %
Cast	(-)	$\beta$	9.3 %
Hematology		$\gamma$	28.0 %
RBC	$341 \times 10^4 /\mu l$	TC	131 mg/dl
Hb	10.2 g/dl	TG	96 mg/dl
Ht	33.1 %	FFA	880 $\mu$ Eq/l
MCV	97 fl	BUN	28 mg/dl
MCH	29.9 pg	UA	5.0 mg/dl
WBC	6100 / $\mu l$	Scr	1.3 mg/dl
Plt	$31.3 \times 10^4 /\mu l$	Na	144 mEq/l
Blood biochemistry		K	4.3 mEq/l
GOT	11 IU/l	Cl	103 mEq/l
GPT	8 IU/l	Ca	10.0 mg/dl
ALP	273 IU/l	FBS	287 mg/dl
ChE	177 IU/l	HbA1c	8.4 %
$\gamma$ -GTP	12 IU/l	Chromosomal analysis	
LAP	59 IU/l		46,XY/46,XX/47,XXY
LDH	326 IU/l		

価スケール<sup>9)</sup>(HDS-R)では、2点を示した。

75g 糖負荷試験：負荷前から、高血糖とCペプチドの分泌低下が認められた。糖負荷後の insulinogenic index ( $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ )は、明らかな低値を示した(Table 2)。

内分泌学検査：成長ホルモン(GH)とプロラクチン(PRL)は上昇していた。一方、テストステロンが低値にもかかわらず、黄体化ホルモン(LH)と卵胞刺激ホルモン(FSH)は低値を示した。副腎皮質刺激ホルモン



(A)



(B)

Fig. 1. A: A photograph of the toes shows amputation of the left fourth and the right fifth toe. B: A photograph of the feet shows black-phase bedsores at the bilateral heels and a yellow-phase bed sore at the lateral instep of the right foot.

Table 2. 75 g oral glucose tolerance test

Items	Time (min.)				
	0	30	60	90	120
BS (mg/dl)	283	361	411	379	358
IRI ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	3	5	6	4	3
CPR (ng/ml)	0.3	1.2	1.8	1.7	1.7

Insulinogenic index ( $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ )=0.02 ng/ml

BS: blood sugar, CPR: C-peptide immunoreactivity, IRI: immunoreactive insulin.

Table 3. Endocrine features on admission

Growth hormone	1.73 ng/ml	TSH	2.4 $\mu\text{U}/\text{ml}$
Somatomedine C	46 pg/ml	Free T3	2.00 pg/ml
ACTH	119 pg/ml	Free T4	1.06 ng/ml
Cortisol	20.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	LH	<0.2 mIU/ml
17KS in urine	10.9 mg/day	FSH	0.8 mIU/ml
17OHCS in urine	5.6 mg/day	Testosterone	0.5 ng/ml
Prolactin	14.7 ng/ml	Estrodiol	95 pg/ml

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, Free T3: free triiodothyronine, Free T4: free thyroxine, FSH: follicle-stimulating hormone, 17KS: 17 ketosteroid, LH: luteinizing hormone, 17OHCS: 17 hydroxycorticosterone, TSH: thyroid-stimulating hormone.

(ACTH)とコルチゾールが上昇しているが、尿中17ケトステロイド(17KS)および尿中17ヒドロキシステロイド(17OHCS)は正常範囲にあった。遊離サイロキシン(Free T4)が軽度低下していたが、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の上昇は認められなかった。エストラジオールは上昇していた(Table 3)。

頭部側面単純写真：下顎の突出、前頭洞の拡大、頭蓋穹隆部の肥厚が認められた。

手掌単純写真：指末端骨のカリフラワー様変形と近位端の幅に軽度の増大が認められた(Fig. 2)。

GHの分泌刺激および抑制試験：GHは、分泌抑制試験(ブドウ糖負荷、LH-RH負荷)で過剰分泌を示したが、分泌刺激試験(インスリン負荷)では一過性に分泌が低下した。

性腺刺激ホルモン分泌刺激試験：FSHおよびLHは、分泌刺激試験(LH-RH負荷)に低反応を呈した(Fig. 3)。

頭部MRI：下垂体は腫大していないが、中大脳動脈から後大脳動脈にかけて陳旧性梗塞巣が認められた(Fig. 4)。

入院後経過：入院時には疎通性がなく、不穏と暴力行為が認められたため、ハロペリドール5mgを連日筋肉

注射した。糖尿病は、入院時の随時血糖が428mg/dl、翌朝の空腹時血糖が287mg/dlであり、コントロール不良であったので、食事療法に加え、スライディング・スケールに基づいて速効型インスリンを使用した。GHの分泌増加とテストステロンの分泌低下に関しては、高齢であることから薬物療法を施行しなかった。褥瘡には、壊死巣の除去、洗浄、および白糖・ポビドンヨード軟膏塗布を実施した。異食・暴力行為は、ハロペリドール投与後に認められなくなった。その後、中間型インスリン16単位の皮下注射で空腹時血糖が80~150mg/dl、HbA1cが6.1%に改善した。褥瘡は、下肢血流障害があるために改善が乏しいが、徐々に縮小している。

## 考 察

### 1. Klinefelter 症候群と糖尿病

糖尿病は、Klinefelter 症候群に合併する頻度の高い疾患である<sup>5)</sup>。欧米での本症候群と糖尿病との合併率は、顕性糖尿病が6~8%、糖負荷試験で糖尿病と診断できるものでは25~39%に達する<sup>6,7)</sup>。一方、本邦での両者の合併率は3.9~4.7%<sup>8,9)</sup>と報告されており、欧米に比して少ない。また欧米では、糖負荷試験でのインスリンは過剰



(A)



(B)

Fig. 2. A: X-ray examination of the head shows enlargement of the frontal sinus, projection of the submaxilla, and thickening of the occipital wall of the skull.  
B: X-ray examination of the hand shows cauliflower-like tufting of the fingers.

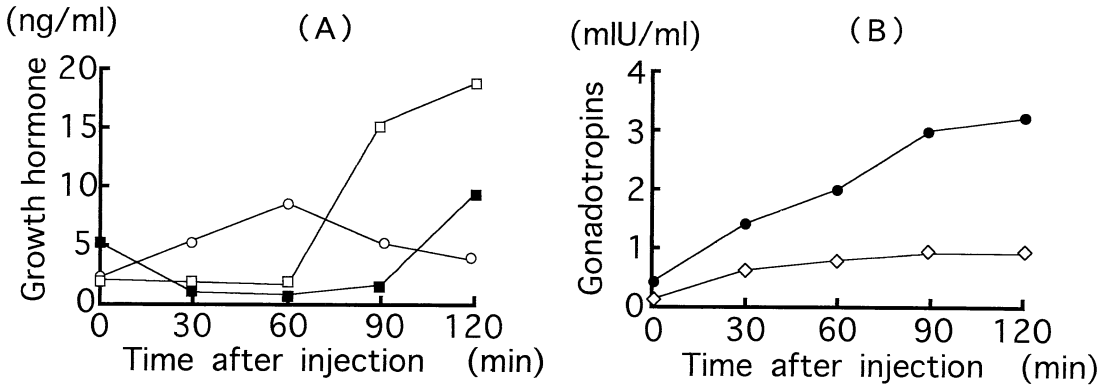
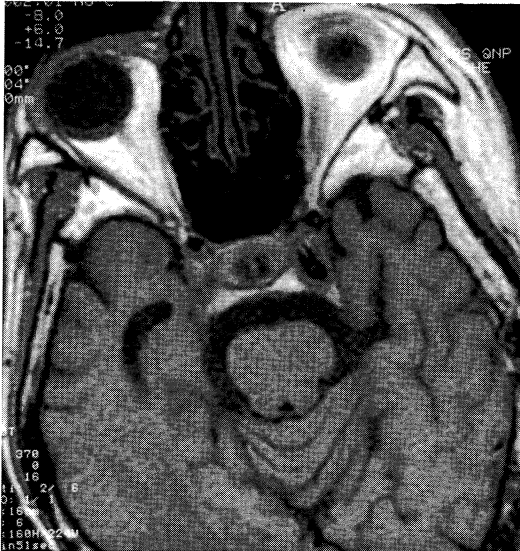
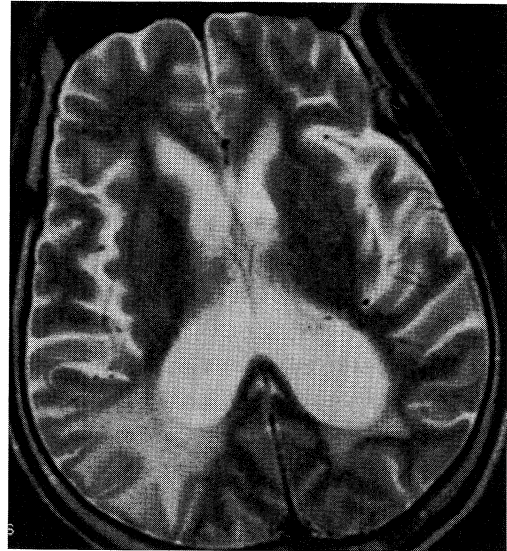


Fig. 3. A: Provocation and suppression test for growth hormone (GH) secretion. Increased GH secretion was observed after both glucose (□—□) and LH-RH injection (○—○). GH also responded abnormally after insulin injection (■—■).

B: Provocation test for gonadotropin secretion. Both follicle-stimulating hormone (●—●) and luteinizing hormone (◇—◇) showed poor reaction for LH-RH test.



(A)



(B)

Fig. 4. A magnetic resonance image (MRI) of the brain shows no abnormality of the pituitary gland (A), another MRI slice of the brain shows cerebral infarction at the middle and posterior cerebral artery (B).

分泌を示し、インスリン非依存型糖尿病が多い<sup>9)</sup>。一方、本邦では、糖負荷試験でのインスリン分泌は減少している<sup>10)</sup>。

本症候群患者の母親は19.4%、父親は6.5%が糖尿病に罹患しており<sup>9)</sup>、性染色体不分離が親の耐糖能異常で惹起されることも本症候群発症の原因の1つと推測されている<sup>9)</sup>。また、糖代謝に関与する酵素系がX染色体上に存在しており、X染色体の異常が糖尿病の発症につな

るとする報告<sup>11)</sup>がみられ、実際に本症候群では過剰X染色体数とグルコース6リン酸脱水素酵素の活性の間には有意の相関が認められる<sup>12)</sup>。これらの報告は、いずれも本症候群での糖尿病発症に遺伝的素因が関与していることを示唆している。一方、本症候群では種々の自己抗体が認められている<sup>13)</sup>。岡本ら<sup>14)</sup>は、本症候群にインスリン依存型糖尿病を合併した症例で膵頭細胞膜抗体が検出されたことから、本症候群での糖尿病発症に自己免疫機

序が関与していると報告した。他方で、末梢でのブドウ糖の取り込み低下が本症候群で認められることから、インスリン抵抗性の増大が本症候群での糖尿病の原因であるとする報告<sup>15)</sup>もみられる。

本例は、糖尿病の家族歴がなく、肥満もないが、糖負荷試験でインスリン分泌の低下が認められた。したがって、本例での糖尿病の発症には、遺伝的素因を否定しえないが、自己免疫機序の関与が示唆される。

## 2. Klinefelter 症候群と下垂体機能障害

### 1) LH・FSH の分泌障害

本症候群では、テストステロンの分泌低下があるのでテストステロンによる上位中枢(視床・下垂体)への抑制的作用が减弱し、通常、性腺刺激ホルモン(LH, FSH)が上昇する<sup>5)</sup>。一方、本例のように性腺刺激ホルモンが逆に減少した症例の報告も散見される。例えば、Rabinowitz D, et al.<sup>16)</sup> は FSH 分泌不全の症例、Carter JN, et al.<sup>17)</sup> は LH 分泌不全の症例、Nistal M, et al.<sup>18)</sup> や Wittenberg W, et al.<sup>19)</sup> は LH と FSH 両者の分泌不全の症例を報告している。

これらの下垂体機能低下の原因は明らかでないが、外傷<sup>20)</sup>などに続発した視床下垂体系の後天性病変、視床下垂体系の先天性病変<sup>21)</sup>、あるいは長期にわたる LH と FSH の分泌亢進状態に続発した下垂体機能の廃絶<sup>16,17)</sup>がその原因として推測されている。

本例では、LH と FSH の分泌低下が認められ、LH-RH 負荷での下垂体の反応も乏しかった。本例は、頭部外傷の既往がなく、MRI でもトルコ鞍部に異常がないことから、性腺刺激ホルモンの分泌亢進に続発して下垂体機能が消耗している状態、あるいは視床下垂体系に先天的な神経内分泌調節機能の障害が存在していた可能性が推測される。

### 2) GH の分泌障害

本症候群での GH 分泌異常に関する報告は、亢進例<sup>22,23)</sup>と低下例<sup>24,25)</sup>の両者がみられる。このうち、Musa BU, et al. の症例<sup>24)</sup>は、典型的な巨人症を呈するにもかかわらず GH 分泌が低値であることから、亢進状態を経て GH 分泌の廃絶した状態にあると考えられる。Giusti M, et al.<sup>26)</sup> は本症候群 7 例での検討から覚醒中の GH 分泌が健常群に比して本症候群で有意に大であること、Dickerman Z, et al.<sup>27)</sup> は LRH で誘発された GH 分泌が健常群に比して本症候群の 16 例中 9 例(56.3%)で亢進していることを報告しており、本症候群と GH 分泌異常との関連が示唆される。しかもエストラジオール濃度と GH の分泌量が相関することが健常者での検討から明らかにされており<sup>28)</sup>、本症候群での GH 分泌障害はエスト

ラジオール高値などの性腺ホルモン異常に関連している可能性がある。

本例は、GH の分泌亢進に加え、下顎の突出、眉弓部の膨隆、インスリン低血糖に対する GH の反応異常、LH-RH に対する GH の増加反応が認められ、先端巨大症の診断基準<sup>29)</sup>を満たしている。本症候群と先端巨大症の合併の報告例は稀である<sup>22,23,24)</sup>が、先端巨大症の発症に本症候群の内分分泌障害が関連している可能性があるといえる。

### 3) PRL の分泌障害

本症候群での PRL 分泌に関する報告は、亢進例<sup>30)</sup>、正常例<sup>31)</sup>、そして低下例<sup>25)</sup>と様々である。しかし、Kumanov P<sup>30)</sup>の報告では、PRL 値は健常者に比して本症候群患者で有意に高値、TRH 刺激による PRL の分泌もまた健常群に比して本症候群患者で有意に大であることが認められている<sup>27,30)</sup>。エストラジオール/テストステロン比の増加と TRH 刺激による PRL の分泌増加が相関すること<sup>32)</sup>やエストラジオールが PRL 分泌の強力な促進物質であること<sup>33)</sup>が、本症候群での高 PRL 血症の原因であると考えられている。

本例でも、テストステロンの低値とエストラジオールの高値が認められ、甲状腺機能低下症も伴っていることから、性腺と甲状腺の分泌障害に関連して PRL の分泌が亢進している可能性がある。

### 4) TSH の分泌障害

本症候群では、臨床症状を欠く原発性甲状腺機能低下症の存在することが報告されている<sup>34)</sup>。本症候群での甲状腺機能に関する Hsueh WA, et al.<sup>5)</sup>の検討では、本症候群 35 例中 33 例(94%)にヨード摂取率の低下、16 例(46%)に TSH 刺激に対する甲状腺ホルモン分泌反応の低下が認められたという。一方、Bellastella A, et al.<sup>35)</sup>

Table 4. Ischemic score

Features	Score
Abrupt onset	2
Stepwise deterioration	1
Fluctuating course	2
Nocturnal confusion	1
Relative preservation of personality	1
Depression	1
Somatic complaints	1
Emotional incontinence	1
History of hypertension	1
History of strokes	2
Evidence of associated atherosclerosis	1
Focal neurological symptoms	2
Focal neurological signs	2

は、本症候群患者では健常者に比して TSH 分泌量が減少し、しかも季節に応じた TSH の分泌周期性も消失しているため、本症候群では甲状腺自体の障害に加え、視床下部・下垂体系に障害の存在することが示唆されるという。

本例では、遊離サイロキシン値が低下していたが、TSH 値は正常範囲にあることから、原発性甲状腺機能低下症と視床下部・下垂体系障害の両者が存在しているものと思われる。

### 5) ACTH の分泌障害

本症候群での ACTH 分泌については、インスリン誘発低血糖での反応低下例<sup>23,36)</sup>を除いて、高 ACTH 血症や低 ACTH 血症を認めたという報告がない<sup>5)</sup>。

本例は、同時刻に採取したコルチゾールも上昇しているが、24 時間蓄尿での尿中 17 KS および尿中 17 OHCS が正常範囲にあることから、ACTH の上昇が日内変動によるものであると考えられる。

### 3. 本例での痴呆の検討

本症候群は、知能障害者の頻度が高い。Plader A, et al.<sup>37)</sup> は、本症候群の頻度が知能正常群では 0.08 % に過ぎないのに対して知能障害群では 2.4 % であると報告している。Pasqualini RQ, et al.<sup>38)</sup> は、本症候群患者 31 例を検討しており、知能指数が 90 以上の正常者が 5 例、正常下限が 15 例、明らかな精神薄弱者が 11 例であったという。ただし、これらの知能障害は、いずれも精神遅滞に由来するものである<sup>37,38)</sup>。

本例は、最終学歴が尋常小学校であるが、既婚であることと農業に従事して社会生活を送っていたことから、その時点では知能低下があったとしてもごく軽度であったと考えられる。しかし、平成 10 年 3 月に痴呆症状が新たに出現し、来院時の HDS-R が 2 点という高度の知能障害を呈した。この知能障害は、臨床経過から精神遅滞ではなく、老年痴呆と考えられる。

老年痴呆は脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆に大別されるが、その鑑別には Hachinski VC, et al.<sup>39)</sup> の脳虚血スコアが有用とされる (Table 4)。これを本例に適用すると、急激の発症、階段状悪化、身体的愁訴、卒中発作の既往、じゅく状硬化に関連した証拠、局所神経症状を満たしており、脳虚血スコアの合計点数が 8 点になる。つまり、本例は、脳血管性痴呆であると判断できる。

## ま と め

Klinefelter 症候群に糖尿病と下垂体機能障害を合併し、さらに脳血管性痴呆を発症した症例を報告した。糖尿病および下垂体機能障害の合併は、Klinefelter 症候群

の病態との関連が示唆されるものであり、興味深いといえよう。

本論文の要旨は、第 35 回日本糖尿病学会近畿地方会 (平成 10 年 11 月 28 日、奈良) で発表した。

## 文 献

- 1) **Klinefelter, H. F. Jr., Reifenstein, E. C. Jr. and Albright, F.** : Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without Aleydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.* **2** : 615-627, 1942.
- 2) **Jacobs, P. A. and Strong, J. A.** : A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* **183** : 302-303, 1959.
- 3) **Rohde, R. A.** : Klinefelter's syndrome with pulmonary disease and other disorders. *Lancet* **2** : 149-150, 1964.
- 4) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光 : 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学* **16** : 965-969, 1974.
- 5) **Hsueh, W. A., Hsu, T. H. and Federman, D. D.** : Endocrine features of Klinefelter's syndrome. *Medicine (Baltimore)* **57** : 447-461, 1978.
- 6) **Nielsen, J., Johansen, K. and Yde, H.** : Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosome constitutions and the XXY syndrome, plasma insulin and growth hormone level after a glucose load. *J. Clin. Endocrinol.* **29** : 1062-1073, 1969.
- 7) **Zuppinger, K., Engel, E., Forbes, A. P., Mantooth, L. and Claffey, J.** : Klinefelter's syndrome, a clinical and cytogenic study in twenty-four cases. *Acta Endocrinol.* **54** (Suppl. 113) : 5-48, 1967.
- 8) 相楽衛男, 中園 誠, 牧野 勲, 武部和夫 : 顕性糖尿病を併発した Klinefelter 症候群の 2 例と本邦報告例の観察. *糖尿病* **28** : 677-686, 1985.
- 9) 齊藤善蔵, 今村順記, 篠原豪秀, 梶波康二, 竹田亮祐, 亀田健一 : 急性膵炎をくりかえし著しい高脂血症を呈した糖尿病合併の Klinefelter 症候群 (46, XX/47, XXY) の 1 例. *糖尿病* **38** : 971-977, 1995.
- 10) 中田憲一, 糸島達也, 島田百利三, 稲葉知己, 吉田圭吾, 古賀浩徳, 芦田耕三, 人見 泰, 白神健志, 前 興治, 浜家一雄, 能勢聡一郎, 仁熊英夫, 木村

- 貴美枝, 高野俊男: 糖尿病を合併した Klinefelter 症候群の 1 例と本邦報告例の臨床的検討. 岡山済生会総合病院雑誌 21: 65-71, 1989.
- 11) Jackson, I. M. D., Buchanan, K. D., McKiddie, M. T. and Prentice, C. R.: Carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome. *J. Endocrinol.* 35: 169-172, 1966.
  - 12) Tada, K. and Hayashi, T.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Klinefelter's syndrome. *Tohoku J. exp. Med.* 85: 248-251, 1965.
  - 13) Burch, P. R. J., Rowell, N. R. and Burwell, R. G.: Autoimmunity and chromosomal aberrations. *Lancet* 2: 170, 1966.
  - 14) 岡本栄一, 茂木 充, 今井邦彦, 藤沼秀雄, 相沢二夫, 伴野祥一, 河津捷二, 村田和彦: Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) を合併した Klinefelter 症候群の一例. 北関東医学 41: 697-701, 1991.
  - 15) 岩崎 誠, 和田正彦, 黒飛万里子, 今野栄一, 神田勤: Klinefelter 症候群における耐糖能異常の病態—グルコースクランプ法によるインスリン感受性の検討— 糖尿病 38: 697-702, 1995.
  - 16) Rabinowitz, D., Cohen, M. M., Rosenmann, E., Rosenmann, A., Segal, S., Bell, J., Rosler, A. and Spitz, I.: Chromatin-positive Klinefelter's syndrome with undetectable peripheral FSH levels. *Am. J. Med.* 54: 584-590, 1975.
  - 17) Carter, J. N., Wiseman, D. G. H. and Lee, H. B.: Klinefelter's syndrome with hypogonadotropic hypogonadism. *Br. Med. J.* 1: 212, 1977.
  - 18) Nistal, M., Paniagua, R., Abaurrea, M. A. and Pallardo, L. F.: 47, XXY Klinefelter's syndrome with low FSH and LH levels and absence of Leydig cells. *Andrologia* 12: 426-433, 1980.
  - 19) Wittenberg, D. F., Padayachi, T. and Norman, R. J.: Hypogonadotrophic variant of Klinefelter's syndrome. *S. Afr. Med. J.* 74: 181-183, 1988.
  - 20) Maisey, D. N., Mills, I. H., Middleton, H. and Williams, I. G.: A case of Klinefelter's syndrome with acquired hypopituitarism. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 105: 126-129, 1984.
  - 21) Schreiber, D., Palutke, W. and Cohen, M. P.: Hypothalamic hypothyroidism and XXY/XY sex chromosome mosaicism. Report of a case. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 675-679, 1976.
  - 22) Greene, R. and Singer, W.: Thyrotoxicosis and gigantism associated with "Klinefelter's syndrome". *Br. Med. J.* 2: 1523-1525, 1965.
  - 23) Yamane, Y., Okamoto, S., Fukui, H., Matsumura, Y., Yoshikawa, M., Tsujita, S. and Tsujii, T.: 48, XXY syndrome associated with acromegaloidism. *Intern. Med.* 32: 160-165, 1993.
  - 24) Musa, B. U., Paulsen, C. A. and Conway, M. J.: Pituitary gigantism. *Endocrine studies in a subject with hypergonadotropic hypogonadism.* *Am. J. Med.* 52: 399-405, 1972.
  - 25) Hughes, T. and Borseley, D. Q.: Partial hypopituitarism in Klinefelter's syndrome. *Br. J. Clin. Pract.* 49: 162-163, 1995.
  - 26) Giusti, M., Mortara, R., Bolognesi, F., Mignone, D. and Giordano, G.: Sleep-wake behavior and integrated values of LH, FSH, PRL, GH and TSH in Klinefelter's syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2: 385-393, 1979.
  - 27) Dickerman, Z., Rachmel, A., Gil-Ad, I., Prager-Lewin, R., Galatzer, A. and Laron, Z.: Rise in plasma growth hormone in response to exogenous LRH in Klinefelter's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 15: 403-410, 1981.
  - 28) Ho, K. Y., Evans, W. S., Blizzard, R. M., Veldhuis, J. D., Merriam, G. R., Samojlik, E., Furlanetto, R., Rogol, A. D., Kaiser, D. L. and Thorner, M. O.: Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: Importance of endogenous estradiol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64: 51-58, 1987.
  - 29) 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長 清水直容): 先端巨大症および下垂体性巨人症診断の手引き(1990年). 平成元年度総括研究事業報告書. p 102-103, 1990.
  - 30) Kumanov, P.: Increased prolactin secretion and thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone in Klinefelter's syndrome. *Andrologia* 27: 41-45, 1995.
  - 31) Hagen, C., McNeilly, A. S., Arroee, M., Emmertsen, K. and Froland, A.: Prolactin levels in



- gynaecomastia related to Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2 : 57, 1974.
- 32) **Spitz, I. M., Zylber, E., Cohen, H., Almaliach, U. and Leroith, D.** : Impaired prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in isolated gonadotropin deficiency and exaggerated response in primary testicular failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48 : 941-945, 1979.
- 33) **Gooren, L. J. G., van der Veen, E. A., van Kessel, H., Harmsen-Louman, W. and Wiegel, A. R.** : Prolactin secretion in the human male is increased by endogenous oestrogens and decreased by exogenous/endogenous androgens. *Int. J. Androl.* 7 : 53-60, 1984.
- 34) **Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C., Lequin, R. L., Beex, L., Ross, A. and Benraad, T. J.** : The pituitary-thyroid axis in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol.* 84 : 72-79, 1977.
- 35) **Bellastella, A., Criscuolo, T., Sinisi, A. A., Rinaldi, A. and Faggiano, M.** : Circannual variations of plasma thyrotropin in Klinefelter's syndrome. *Neuroendocrinol.* 43 : 132-134, 1986.
- 36) **Tojo, K., Kaguchi, Y., Tokudome, G., Kawamura, T., Abe, A. and Sakai, O.** : 47 XXY/46 XY mosaic Klinefelter's syndrome presenting with multiple endocrine abnormalities. *Intern. Med.* 35 : 396-402, 1996.
- 37) **Prader, A., Schneider, J., Francés, J. M. and Züblin, W.** : Frequency of the true (chromatin-positive) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1 : 968-969, 1958.
- 38) **Pasqualini, R. Q., Vidal, G. and Bur, G. E.** : Psychopathology of Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2 : 164-167, 1957.
- 39) **Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., Ross Russell, R. W. and Symon, L.** : Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol.* 32 : 632-637, 1975.