

HCG 単独療法を施行した 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の3例

琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 小川由英教授)

向山 秀樹, 秦野 直, 小川 由英, 島袋 浩一
山川 健一, 名城 文雄, 當山 裕一, 宮里 朝矩
菅谷 公男, 小山 雄三

HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM TREATED WITH HCG MONOTHERAPY: REPORT OF 3 CASES

Hideki MUKOUYAMA, Tadashi HATANO, Yoshihide OGAWA, Hiroichi SHIMABUKURO,
Kenichi YAMAKAWA, Fumio NASHIRO, Hirokazu TOUYAMA, Tomonori MIYAZATO,
Kimio SUGAYA and Yuuzo KOYAMA

From the Department of Urology, University of the Ryukyus School of Medicine

We report 3 cases of hypogonadotropic hypogonadism and the effects of human chorionic gonadotropin (HCG) monotherapy on plasma testosterone levels, which were related to clinical results. The patients were males 29, 21 and 14 years old. Each received 5,000 units of HCG subcutaneously or intramuscularly twice or three times a week for 16 to 40 months. Genital effects, including an increase in testicular volume were seen in all patients after 2 or 3 months. The increase in plasma testosterone level after HCG therapy was significantly correlated with the genital effects similarly to other treatments. Moreover, spermatozoa appeared in one case.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 195-198, 1999)

Key words : Hypogonadotropic hypogonadism, HCG mono-therapy

緒 言

現在, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては human chorionic gonadotropin (以下 HCG) および human menopausal gonadotropin (以下 HMG) の併用療法が一般的に施行されているが¹⁻³⁾, 今回, われわれは HCG 単独療法にて良好な結果を得ている3症例を経験しているため, その診断および治療方法と共に報告する。

症 例

Case 1

患者 : 29歳, 男性

主訴 : 挙児希望

既往歴 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 19歳下垂体性小人症診断され, growth hormone (以下 GH) 療法開始され, 24歳まで治療続行した。1994年4月挙児を希望して当科外来を受診した。

初診時現症 : 身長 161.5 cm, 体重 57.0 kg, 陰茎矮小中等度, 陰毛なし, 勃起あり, 射精はできるが, 精液は無精子であった。初診時精巣容量, 右 : 1.2 cm³, 左 : 1.0 cm³

初診時内分泌検査 : luteinizing hormone (以下 LH) 0.5 IU/L 以下 (1.8~5.2), follicle-stimulating hormone (以下 FSH) 1.2 IU/L (2.9~8.2), テストステロン 5.0 ng/dl 以下 (250~1,110), prolactin (以下 PRL) 9.4 ng/ml (1.5~9.7).

Case 2

患者 : 21歳, 男性

主訴 : 二次性徴の欠如

既往歴 : 生後1カ月口蓋裂手術。

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 12歳時, 頭蓋咽頭腫に対し腫瘍摘出術, および放射線療法施行され, 以後 GH 療法4年間施行された。1995年5月二次性徴の欠如にて当院外来を受診した。

初診時理学所見 : 身長 159.5 cm, 体重 65 kg, 陰茎矮小あり, 陰毛なし, 勃起および射精経験はなかった。初診時精巣容量, 右 : 1.7 cm³, 左 : 0.9 cm³。

初診時検査成績 : 異常所見なし。

初診時内分泌検査 : LH 0.6 IU/L 以下, FSH 1.6 IU/L 以下。テストステロン 8.9 ng/dl 以下。PRL 2.7 ng/ml。

Case 3

患者 : 14歳, 男性

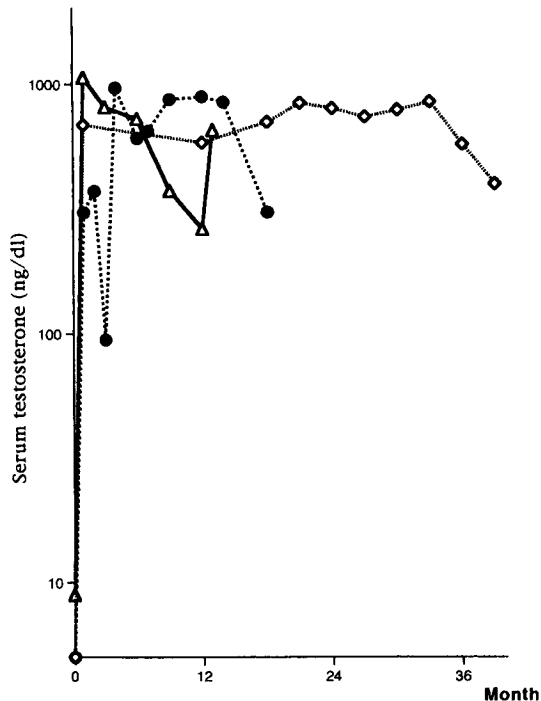


Fig. 1. Serum testosterone response in pituitary testicular insufficiency patients to HCG therapy (Case 1: ---◇---, Case 2: —△—, Case 3: …●…).

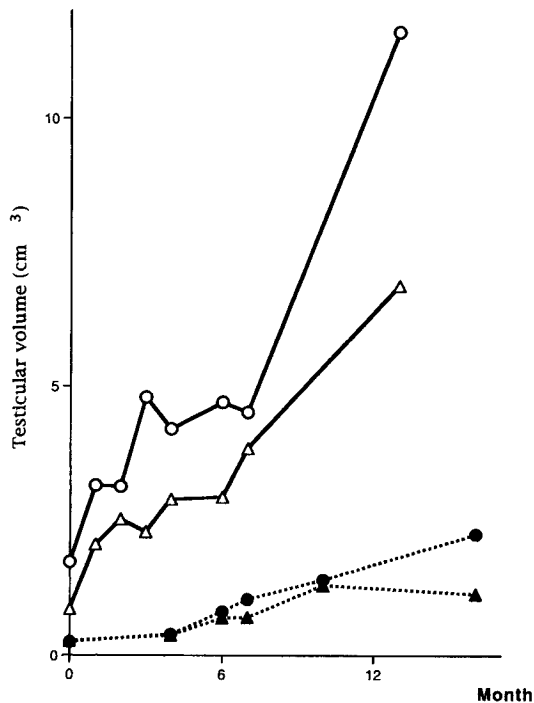


Fig. 2. Effect of HCG therapy on the volume of the testes in patients (Case 2 right: —○—, left: —△—, Case 3 right: …●…, left: …▲…).

主訴：二次成長の欠如

既往歴：3歳時停留精巣固定術。

家族歴：特記事項なし

現病歴：14歳になっても二次成長を認めないため当院小児科受診した。luteinizing hormone releasing

hormon (以下 LH-RH) 負荷テスト (LH-RH 100 μ g 静注) において、血中 LH の投与前の基礎値が 0.05 mIU/ml, 最大値である30分後値が 1.14 mIU/ml であり、血中 FSH の投与前の基礎値が 0.28 mIU/ml 最大値である90分後の値でも 1.84 mIU/ml で低値であった。さらに thyrotropin-releasing hormone 試験において、PRL および thyroid stimulating hormone (以下 TSH) の反応は PRL の基礎値が 6.2 ng/ml, 負荷後 12 ng/ml, TSH は基礎値が 2.82 μ U/ml, 負荷後 11.27 μ U/ml と正常反応を示した。加えて頭部 MRI で異常所見なく、染色体検査でも正常 46XY であり異常を認めなかった。1998年1月、泌尿器科的精査・加療目的に当科紹介となる。

初診時理学所見：身長 164.2 cm, 体重 56 kg, 類宦官体型, 陰茎矮小あり, 陰毛なし, 勃起および射精経験はなかった。初診時精巣容量, 右: 0.25 cm^3 , 左: 0.27 cm^3

初診時検査成績：異常所見なし

初診時内分泌検査：LH 0.05 IU/L 以下。FSH 0.28 IU/L, テストステロン 5.0 ng/dl 以下。ACTH 32 pg/ml (9~52)。

診断・治療

以上3症例とも診断と治療を兼ねた HCG 負荷試験を開始した。HCG の投与方法は週2~3回ゴナドトロピン (ゴナトロピン® 5,000 U) の筋注を行った。1カ月後の血中テストステロン値は case 1 が 687 ng/dl, case 2 が 1,060 ng/dl, case 3 が 307 ng/dl と反応を認めたため続発性精巣機能不全症と診断し、投与を続けた。その結果、現在まで血中テストステロンはほぼ安定して正常値を保っている (Fig. 1)。この期間中、陰毛は3症例とも2カ月目に認められた。また3から4カ月目に声変わりを認めた。精巣容量についても case 2 に関して初診時、右 1.8 cm^3 , 左 0.8 cm^3 であったものが12カ月後には右 11.6 cm^3 , 左 6.9 cm^3 , case 3 に関して初診時、右 0.3 cm^3 , 左 0.3 cm^3 であったものが16カ月後には右 2.3 cm^3 , 左 1.1 cm^3 と増大を認めた (Fig. 2)。外陰部の理学所見では、case 2 では治療開始は、精巣は小さく陰囊内への十分な下降を認めておらず、陰毛もなく、陰茎も約 5 cm であった。それが治療開始2カ月目で両側精巣の下降、増大及び陰茎の成長が認められた。また勃起および射精機能は case 1 では初診時より1回に 1.5 ml の精液量のある射精は認められたが、精液は無精子であったが治療30カ月目より精子が1回の射精 (1.6~2.4 ml) で $10^6/\text{ml}$ 程度認められるようになった。case 2 および case 3 は初診時までに勃起をした経験がなかったが、case 2 は4カ月目、case 3 は11カ月目に早朝等に勃起を認めるようになり、射精はそ

れぞれ12カ月目, 13カ月目に認めた。しかしまだ精子を得るには至っていない。

考 察

下垂体性小人症に対して GH 療法が通常施行されているが, GH 療法終了後の続発性精巣機能不全症の患者の増加が予想される。当科でも同患者を経験しており, case 1, 2 がそれに相当する。また case 3 は, LH-RH 負荷試験において LH, FSH ともに低値ではあったが無反応ではなく, 加えて TRH 試験においても TSH, PRL ともに正常反応を示したので下垂体機能は良好と考え, 嗅覚異常も特に認めていないため低ゴナドトロピン性類宦官症が考えられた。

全症例とも現在 HCG 療法により精巣機能の改善を認め, 外見的にも患者の希望に沿った, 良好な結果を得ており, 今は造精子機能の発現を待っている状態である。HCG 療法の造精子機能発現の効果は, 池本らの報告によると対象が思春期後発症と脳腫瘍後ではあるが, 7 症例のうち射精のできなかった 3 症例が 5 カ月から 1 年で射精可能となり, 2 症例にて 3 カ月で精子濃度の改善が認められている⁴⁾

この疾患に対しては Okada らを初めとして, HCG HMG 併用療法の報告がなされており, 良好な結果を得ている⁵⁾ これは HCG はおもに LH 作用を有し, 精巣の間質細胞に作用し, アンドロゲンの分泌を促進するのに対し⁶⁾, HMG は主として FSH 活性を有し, 精巣の精細管に作用し精子の形成を促進させるためである。つまり内分泌学的にも HCG のみでは外性器の発育および精子濃度の増加にともなう妊娠こそ成立するものの, その効果は十分とはいえず, 運動率の改善のみの例や, 副作用として性細管基底膜障害による二次的な造精障害例も報告がされている⁷⁾

しかし, 3 症例ともに外性器の外観に由来すると思われる精神的なコンプレックスの改善を認めており, 加えて現在 HMG は男性に対しては保険適用外であり, なおかつ長期の治療が必要である同疾患では患者負担が大きいことより, 当科においては HCG 単独療法を施行しており, 現在の状況では一つの治療法であると考えている。ただし, 精子の発現を認めず, かつ患者の希望があれば HMG の併用も検討している。HMG の投与時期としては, HCG HMG 併用療法での精液に精子が検出出来るまでの期間が平均 2.19 ± 0.87 年であるので⁸⁾, 2 年半を目安に考えている。ただし, case 2 と 3 については本人および家族の希望を重視し, 結婚してからの投与を考えている。

治療方法の選択であるが, 低ゴナドトロピン性類宦官症が考えられる case 3 に対しては理論上は LH-RH による治療方法が最も適してはいるが, LH-RH

は生物学的半減性が短く⁹⁾, 投与方法が複雑になってしまう。一方, 前立腺癌等の治療に用いられる LH-RH agonist は大量使用をすると, 逆に LH, FSH を抑制してしまうため同治療には適していない¹⁰⁾

また HCG の投与量についてであるが, HCG は Leydig 細胞を刺激し, 内因性テストステロンを増加させることより¹¹⁾, 血中テストステロンの定期的な測定により検討することができるものと考えている。

結 語

HCG 単独療法施行中の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の 3 症例を経験したので, その診断および治療方法とともに報告した。

文 献

- 1) 布施秀樹, 角谷秀典, 石井弘之, ほか: 続発性 hypogonadotropic hypogonadism. 日不妊会誌 **32**: 206-210, 1987
- 2) 奥山明彦, 園田孝夫, 水谷修太郎: 男子不妊症の治療経験, 第 2 報: HCG, HMG 各剤の投与量と妊孕後の予後について. 泌尿紀要 **27**: 355-359, 1981
- 3) 古川雅人, 大橋輝久, 大橋洋三, ほか: Hypogonadotropic hypogonadism に対する HCG-HMG 療法. 西日泌尿 **49**: 1321-1326, 1987
- 4) 池本 庸, 町田豊平, 小寺重行, ほか: 低ゴナドトロピン性性腺機能不全症の臨床的観察. 臨泌 **41**(4): 313-318, 1987
- 5) Okada Y, Kondo T, Okamoto S, et al.: Induction of ovulation and spermatogenesis by hMG/hCG in hypogonadotropic GH-deficient patients. Endocrinol Jpn **39**(1): 31-43, 1992
- 6) Schoen EJ and Samuels LT: Testicular androgen biosynthesis following corticotrophin and human chorionic gonadotropin administration. Acta Endocrinol **50**: 365-378, 1965
- 7) Dorner G, Moch G and Zabel H: The "Overproduction Effect" of the testes after cessation of human chorionic gonadotropin administration in men with oligoasthenospermia. Fertil Steril **11**: 457-464, 1960
- 8) 岡田義昭, 渡辺真澄, 高橋望東子, ほか: 小人症・心の問題と QOL—下垂体性小人症を中心に—ホルモンと臨 **40**: 323-329, 1992
- 9) Happ J, Ditscheid W and Krause U: Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in male patients with Kallmann's syndrome or constitutional delay of puberty. Fertil Steril **43**: 599-608, 1985
- 10) Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al.: Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trip 6 Luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. J Clin Endocrinol Metab

62: 670-677, 1986

- 11) 大橋輝久, 入江 伸, 大森弘之, ほか: 精細管
androgen と精子形成との関係. ホルモンと臨

34: 1119-1123, 1986

(Received on July 8, 1998)
(Accepted on November 9, 1998)