

低ゴナドトロピン性性腺不全症の臨床的検討

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室（主任：片山 喬教授）

布施 秀樹，風間 泰蔵，寺田 為義，片山 喬

CLINICAL STUDY OF HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Hideki Fuse, Taizo Kazama, Tameyoshi Terada
and Takashi Katayama

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University*

Clinical study of eight cases of hypogonadotropic hypogonadism was performed. These cases consisted of five prepubertal cases and three postpubertal cases induced by prolactin-producing hypophyseal tumor.

The former five cases had the chief complaints of incomplete development of their external genitalia. The chief complaints in three postpubertal cases were decreased libido in two and infertility in one.

The average testicular volumes were 7.8 ml and 20 ml in prepubertal and postpubertal cases, respectively. The basal levels of luteinizing hormone (LH) were within the normal limit in most cases and follicle stimulating hormone (FSH) were low in most cases. There were no differences between the levels of these hormones in prepubertal cases and those in postpubertal cases. The range of basal level of prolactin in blood was 92 ng/ml to 1,070 ng/ml in the postpubertal cases. The basal level of testosterone in blood was low in all cases.

Most cases had rather good responses of LH and FSH after the administration of luteinizing hormone releasing hormone. The plasma level of testosterone was elevated after the administration of human chorionic gonadotropin (hCG) in most cases.

The appearance of sperm in the semen was observed after the hCG therapy in only one of the prepubertal cases. On the other hand, all the postpubertal cases showed almost normal findings in semen analysis after hormone therapy.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1301-1308, 1990)

Key words: Hypogonadotropic hypogonadism, Clinical study

緒 言

低ゴナドトロピン性性腺不全症は，思春期前よりの低ゴナドトロピン状態が存続し，2次性徴の発現をみず，類宦官様体型を呈するものと，2次性徴発現後に低ゴナドトロピン状態が発症するものとがある。後者ではゴナドトロピン投与を中心とした治療により比較的良好な成績がえられるが，前者の治療成績は必ずしも満足のいくものではない¹⁾。そこで両者の臨床像および治療予後について比較検討した。

対象および方法

1980年より1989年までに富山医科大学附属病院泌尿器科で経験した低ゴナドトロピン性性腺不全症8例を

対象とした。そのうち5例は思春期前より低ゴナドトロピン状態が存続していたものと思われ，他3例は2次性徴発現後，性腺不全症を呈したものと考えられた。

これらについて主訴，初診時年齢，身体所見，内分泌学的所見等について検討した。またこれらに対してゴナドトロピン <hCG（ゴナドトロピン[®]，帝国臓器），hMG（パーゴナル[®]，帝国臓器）>投与を主体とした治療をおこない，その予後についても検討した。

血中ホルモン値は，LHは，LHキット「第1」（第一RI），FSHはFSHキット「第1」（第一RI），テストステロンはテストステロン“栄研”（栄研科学）およびプロラクチンはプロラクチンキット「第1」II（第一RI）によって測定した。

Table 1. 症 例 概 要

症例 No.	主 訴	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	恥毛	睾丸容積 左 (ml) 右 (ml)	染色体型	精 液 所 見	合 併 症
思春期前 発 症	1 外性器発育不全	30			少 量	3 4	46 XY	採取不可	
	2 外性器発育不全	26	168	64	少 量	4 4	46 XY	採取不可	
	3 外性器発育不全	27	173	63	少 量	16 16	46 XY	採取不可	
	4 外性器発育不全	18	171	64	(-)	ふれず 10	46 XY	採取不可	両側停留睾丸
	5 外性器発育不全	28	170	62	少 量	7 6	46 XY	採取不可	
思春期後 発 症	6 性欲低下	45	164	57	男性型	18 18	46 XY	数滴, 精子 (+)	下垂体腫瘍
	7 不 妊	44	176.5	105	男性型	14 17		{ 精液量 1.2 ml 精子濃度 24×10^6 /ml 精子運動率 0%	下垂体腫瘍
	8 性欲低下	25	177.5	107	男性型	27 26		採取不可	下垂体腫瘍

LH-RH 試験は、LH-RH タナベ注射薬（田辺）
100 μ g 静注，hCG 試験はゴナトロピン®（帝国臓器）
4000単位 3日連続筋注にておこなった²⁾。

精液は5日禁欲後，用手にて採取し鏡検に供した。

結 果

1) 主訴：思春期前発症の症例1～5の主訴はいずれも外性器発育不全であった。思春期後に発症した症例6～8のそれは性欲低下が2例，不妊が1例であった（Table 1）。

2) 初診時年齢：20～30歳のものが多かったが，思春期後発症の症例6および7は，それぞれ45歳および44歳であった（Table 1）。

3) 身体所見：恥毛は症例1～5のうち症例4では欠除しており，他は少数認めるにすぎなかった。症例6～8はいずれも男性型を呈した。睾丸容積は，思春期前発症例では症例3が16 mlと比較的大きかったが他は10 ml以下であり平均7.8 mlであった。思春期後発症の3例は平均20 mlとほぼ正常容積を示した。症例4は両側停留睾丸にて3歳時に両側睾丸固定術を受けたが初診時左側を触知しなかった（Table 1）。

4) 染色体型：症例1～6に実施し，いずれも46, XYと正常男子型であった（Table 1）。

5) 精液所見：思春期前発症例は，いずれも採取不可であった。思春期後発症例では，3例中2例に精液中に精子をみた（Table 1）。

6) 合併症：思春期後発症の症例6～8はいずれもCT スキャンにて下垂体に腫瘍をみとめた（Table 1）。

7) 内分泌学的検査成績：血中 LH 値は，1例が

低値，他7例は正常域にあったが比較的低値を示した。血中 FSH 値は8例中6例が低値，2例は正常下限であった。血中テストステロン値は全例低値で平均0.8 ng/mlであった。これらホルモンは，思春期前発症例と思春期後発症例とに差をみとめなかった。血中プロラクチン値は，下垂体腫瘍による思春期後発症例で高値を示した。（Fig. 1）。

8) LH-RH 試験：血中 LH 値は30分で平均4.4倍，FSH 値は平均2.3倍の反応率であった。思春期前発症例と思春期後発症例とで差をみなかった。前者のうち治療により精液中に精子の出現をみた症例3は，思春期前発症例の中では，LH の反応が最も良好であった（Fig. 2）。

9) hCG 試験：血中テストステロン値は，2.5～9.2倍の反応率であり，多くは良好な反応率であった。上述した症例3および思春期後発症例は，負荷後，血中テストステロン値が比較的高値となった（Fig. 3）。

10) 治療および予後：思春期前発症の症例1～5は，hCG 2000単位ないし hCG 2000単位，hMG 150単位を週1～2回投与し（Fig. 4），いずれも6カ月後に恥毛の増加等，2次性徴の出現をみた。そのうち症例2，3および4は射精可能となったが，精液中に精子をみとめたのは症例3のみであった。この例は治療開始後15カ月で妻の妊娠をみた（Fig. 5）。症例2は通院の都合で，その後テストステロン（エンアルモン・デポー®，帝国臓器）補充とした。

思春期後発症の症例6は，hCG 投与にて6カ月後にはほぼ正常の精液所見をえた。血中プロラクチン値は，初診時27 ng/mlとやや高値であったが，その後62 ng/mlと上昇し，頭痛も出現した。脳外科にて下

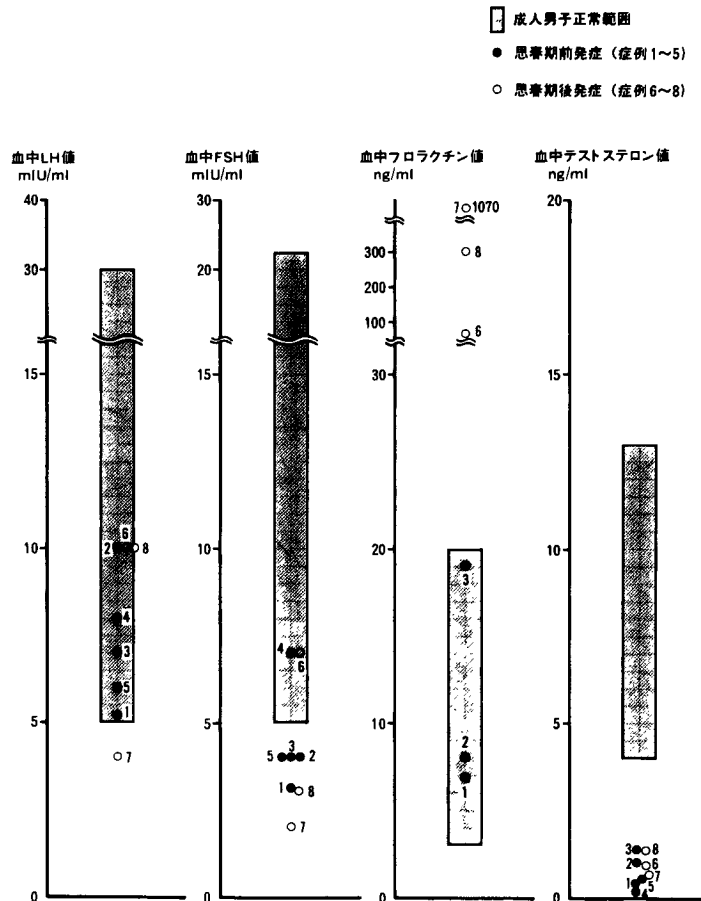


Fig. 1. 血中ホルモン値

垂体腫瘍と診断。腫瘍摘除術後、血中プロラクチン値がやや高く、腫瘍の残存をみたためプロモクリプチン(パーデル®, 三共)投与。その後、腫瘍の増大をみたため再度摘除術施行。hCG, hMG の投与にて性欲正常であり、精液所見もほぼ正常所見を示した (Fig. 6)。

症例7はプロモクリプチン投与にて血中プロラクチン値の正常化および腫瘍の縮小をみた。hCG, hMG の併用もおこない、治療後6カ月で血中テストステロン値は1.0~2.0 ng/ml と軽度増加にとどまったが、精液所見は精液量 1.6 ml, 精子濃度 $162 \times 10^6/\text{ml}$, 精子運動率35%と改善をみた。

症例8は下垂体腫瘍摘除術後、血中プロラクチン値が正常化しないためプロモクリプチンの投与をおこなっている。術後10カ月の精液検査で精液量 0.7 ml, 精子濃度 $68 \times 10^6/\text{ml}$, 精子運動率45%とほぼ正常所見を示した。血中テストステロン値も正常値であった。

考 按

下垂体前葉ホルモンの分泌障害は複数の欠損症と単独欠損症とに分けられる。後者のうちゴナドトロピンの欠損症が低ゴナドトロピン性性腺不全症であり、男子においては、睾丸機能低下をきたし思春期に入っても2次性徴を欠き、類宦官様体型を示す。嗅覚障害を伴うものは、Kallmann 症候群といわれるが³⁾、今回のシリーズでは認められなかった。

低アンドロゲンにより体型は細長く、外性器發育不全、変声の未発来、恥毛、髭が少ない等をもとめる⁴⁾。自験例も同様の身体所見をみとめ、いずれの例も外性器發育不全を主訴とした。一方、思春期後に発症したものでは体毛の減少等をもとめるが2次性徴はほぼ保たれており、類宦官様体型を欠く。自験例でもいずれも類宦官様体型をみとめず、主訴は性欲低下ないし不妊であった。一度えられた2次性徴は、その後のアン

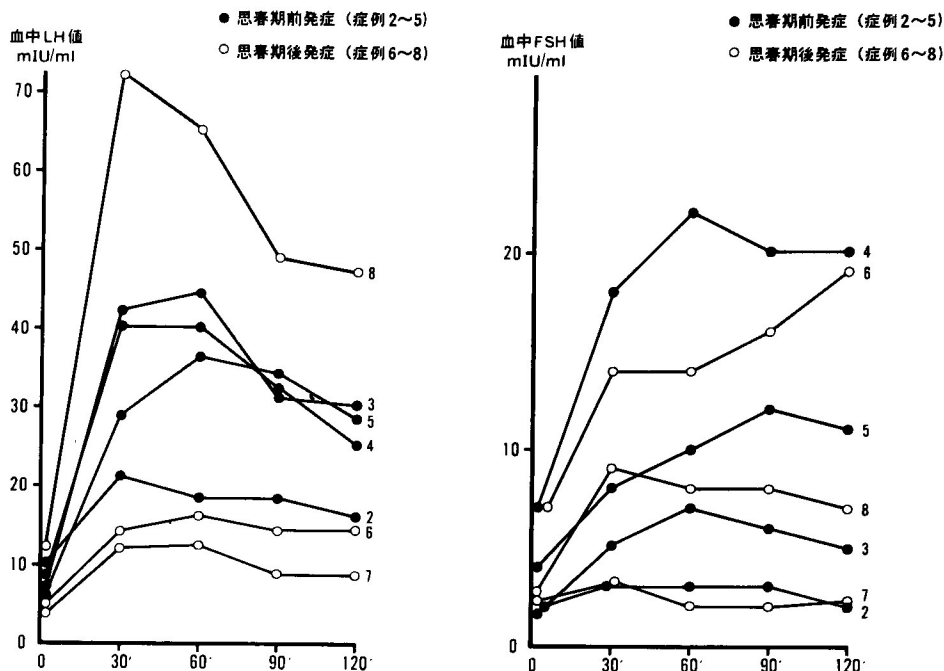


Fig. 2. LH-RH 試験

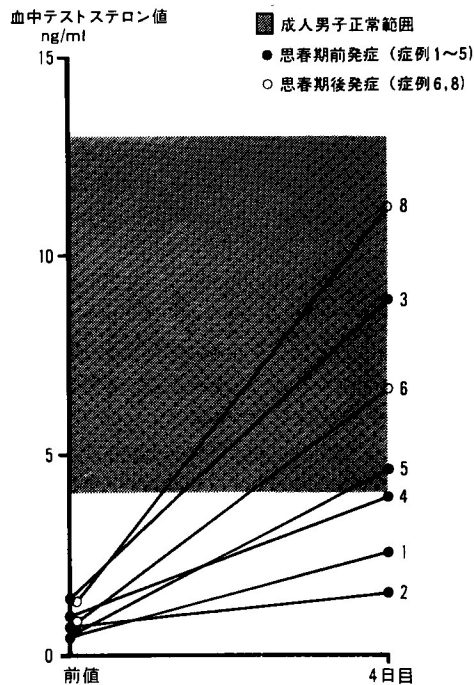


Fig. 3. hCG 試験

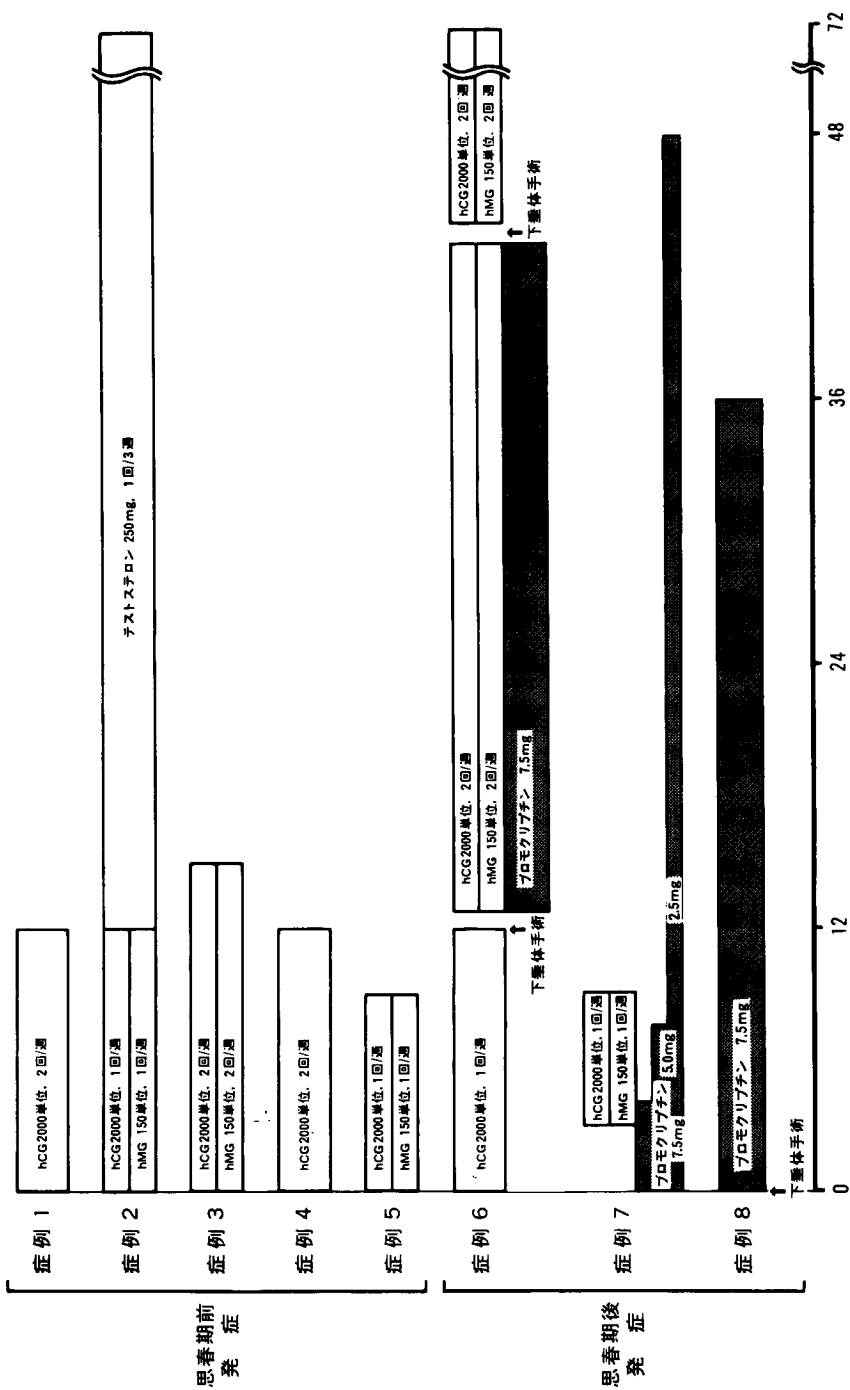
ドロゲン欠乏でもある程度保持されるといえる。

思春期前発症例において LH-RH 投与に対する LH および FSH の反応は、無反応から正常反応ま

で症例間に差があり、反応不良のものでも頻回投与により反応性が回復するとされる^{5,6)}。自験例では、1 回投与によりいずれも比較的良好な反応を示した。hCG に対するライデヒ細胞の反応は一般に良好とされており⁴⁾、自験例でも同様であったが、症例間に差があった。なお造精機能の導入をみた例は、両負荷試験で良好な反応を示しており、これらの試験により治療による造精機能の予後を推測できる可能性を示した。

思春期後発症例は自験例では両負荷試験とも反応良好であったが、ひとつにはこれらの例では発症からの期間が比較的短いため下垂体および睾丸の反応性が保持されていたと考えられる。ちなみに著者は、発症から10年以上経過したと思われる例を経験しているが⁷⁾、これら負荷試験に対して低反応であった。

なお自験例の思春期後発症例は、いずれもプロラクチン高値を伴っており、それによる間脳、下垂体、性腺系への影響も考えられる。高プロラクチン血症が性腺不全をひきおこすメカニズムについては不明な点も少なくないが、① 間脳よりの LH-RH 分泌の抑制⁸⁾ ② LH-RH に対する下垂体の反応性の障害⁹⁾ ③ 睾丸のゴナドトロピンに対する反応性を低下させる¹⁰⁾、などがいわれているが、①が主要なメカニズムとするのが有力である¹¹⁾。実際自験例では hCG に対する反応



治療開始からの期間 (月)
Fig. 4. 治療経過

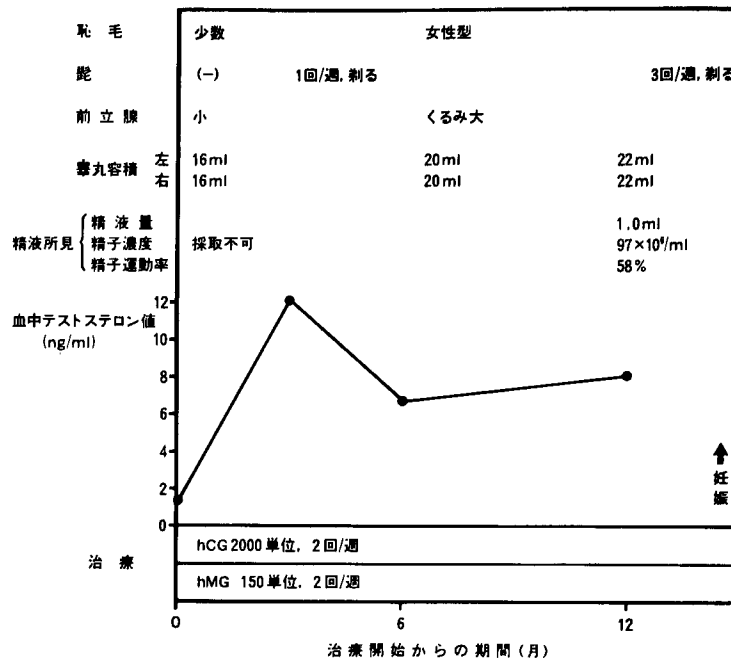


Fig. 5. 症例3 (思春期前発症例) の治療経過

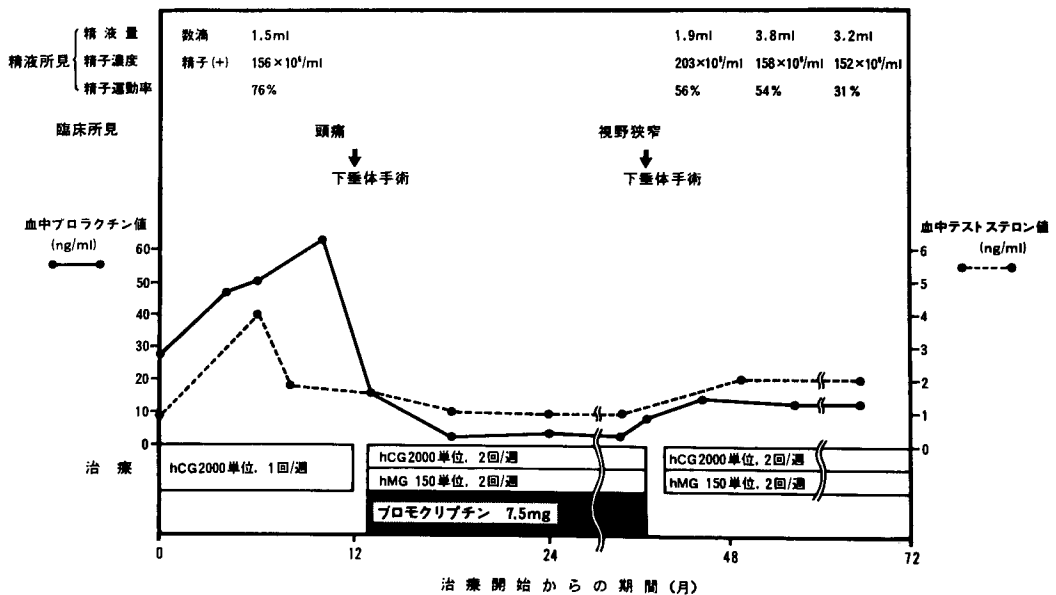


Fig. 6. 症例6 (思春期後発症例) の治療経過

が良好であり③に対しては否定的結果であった。したがって自験例にみられた高プロラクチン血症を伴った下垂体腫瘍による性腺不全症を低ゴナドトロピン性性腺不全症として一括して扱った。

治療は、思春期前発症例は、間脳よりの LH-RH

分泌不全によるゴナドトロピンの欠損とされることより、LH-RH の投与は合目的であり、LH-RH の自動注入器による間歇投与も施行されつつあり¹²⁻¹⁴⁾、今後期待されるが、現時点では、LH 作用をもつ hCG および FSH を含む hMG の投与が治療の主

体である。前者の投与量は hCG が3000~5000単位を週1~2回とするものが多い¹⁵⁾。自験例は hCG を2000単位、週1~2回投与とした。血中テストステロン値を指標として本剤の投与量を決定するのが望ましい。hMG の投与量は hCG 投与における血中テストステロン値のようなモニターがなく経験的に75~150単位、週1~2回の投与が行なわれる¹⁶⁾。造精機能が導入されない場合は増量される。自験例では、5例中1例のみに造精機能が導入されたにすぎず本症の予後は必ずしも良好とはいえず、今後、上述した LH-RH の間歇的投与による治療を試みることもよいだろう。

つぎに思春期後発症例は思春期前発症例に比べ、ゴナドトロピン療法による成績は良好とされ¹⁾、自験例でも全例造精機能の回復をみた。またこのような例は、hCG 投与のみにても妊孕性の回復が可能とされ¹⁷⁾、症例6も hCG によりほぼ正常の精液所見をえた。一度導入された造精機能の維持は必ずしも FSH を必要とせず、テストステロンのみで十分とされており¹⁸⁾、このことを裏付けるものであろう。一方、思春期後発症例では、発症後、長期間経過すると睾丸に不可逆的变化をきたす可能性があるため、早期に本症を発見し加療することが望まれる⁷⁾。自験例では症例6および8はアンドロゲン欠乏症状が出現してから約1年と比較的早期に本症が発見され、治療がおこなわれており良好な結果をえたものといえる。

結 語

1980年より1989年までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で経験した低ゴナドトロピン性性腺不全症8例について以下の成績をえた。

- 1) 思春期前発症のものが5例、プロラクチン産生下垂体腫瘍により思春期後に発症したものが3例であった。
- 2) 主訴については、前者はいずれも外性器發育不全、後者は性欲低下2例、不妊1例であった。
- 3) 睾丸容積は前者が平均7.8 ml、後者のそれは平均20 ml であった。
- 4) 血中 LH および FSH 値は、正常下限~低値を示し、思春期前発症例と思春期後発症例で差をみなかった。後者の血中プロラクチン値は92~1070 ng/ml であった。血中テストステロン値は全例低値で平均0.8 ng/ml であった。
- 5) LH-RH 試験、hCG 試験はいずれも比較的反応良好なものが多かった。なお思春期前発症例のうち治療により精液中に精子の出現をみた例では、両試験

とも他例に比し、良好な反応がみられた。

6) 思春期前発症例には hCG ないし hMG の投与をおこなったが、造精機能の導入をみたのは1例のみであった。プロラクチン産生下垂体腫瘍によるものでは、腫瘍摘除術ないしプロモクリプチン投与、一部の例にはゴナドトロピン投与もおこない、いずれもほぼ正常の精液所見がえられ予後良好といえた。

文 献

- 1) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility. A review. *Andrologia* 11: 77-109, 1979
- 2) 島崎 淳, 伊藤晴夫: 性腺機能検査一男性. 臨床検査 27: 24-29, 1983
- 3) 布施秀樹, 伊藤晴夫, 皆川秀夫, 川村健二, 島崎 淳: 造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の1例. 泌尿紀要 28: 1167-1172, 1982
- 4) 島崎 淳, 布施秀樹: 男性性腺機能低下症. 臨床薬物治療学大系, p 130-141, 情報開発研究社, 東京, 1987
- 5) Liebllich JM, Rogol AD, White BJ and Rosen SW: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 73: 506-519, 1982
- 6) Oettinger M, Bruneteau DW, Pasroudakis A and Greenblatt RB: FSH and LH response to LHRF in Kallmann's syndrome. *Obstet Gynecol* 47: 233-236, 1976
- 7) 布施秀樹, 石井弘之, 角谷秀典, 島崎 淳: 続発性低ゴナドトロピン性性腺不全症の3例. ホと臨 37: 230-232, 1989
- 8) Arafah BM, Marni A, Brodkey JS, Kaufman B, Velasco M and Pearson OH: Cure of hypogonadism after removal of prolactin-secreting adenoma in men. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 91-94, 1981
- 9) Perryman RL and Thorner MO: The effect of hyperprolactinemia on sexual and reproductive function in men. *J Androl* 5: 233-242, 1981
- 10) Fonzo D, Faglia G, Ambrosi B, Gaggini M, Gallona G, Moriondo P, Travaglini P and Barbero R: The role of prolactin in the regulation of male sexual functions. In: *Oligospermia: Recent progress in andrology*, edited by Frajese G, Hafez ESE, Conti C and Fabbri A, pp. 147-153, Raven Press, New York, 1981
- 11) 伊藤晴夫, 島崎 淳: プロラクチン男子性機能障害. ホと臨 33: 211-217, 1986
- 12) 布施秀樹, 角谷秀典, 石井弘之, 高原正信, 島崎 淳: 低ゴナドトロピン性性腺不全症に対する LH-RH の間歇的投与. 日不妊会誌 33: 99-104, 1988

- 13) Hoffmann A and Crowley WF, Jr. : Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* **307**:1237-1241, 1982
- 14) 藤本昌敏, 加藤精彦, 大山健司, 草野正一, 東田耕輔, 朝山光太郎, 市村一義, 雨宮 伸 : Hypogonadotropic hypogonadism に対する LH-RH の間歇的持続皮下注療法について. *ホと臨* **35** : 337-341, 1987
- 15) 奥山明彦, 並木幹夫, 小出卓生, 園田孝夫, 宇都宮正登, 伊東 博, 吉岡俊昭, 板谷宏彬, 西本直光, 水谷修太郎 : 睾丸間質機能の検討, 第8報 : 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対するゴナドトロピン長期投与の経験. *日泌尿会誌* **74** : 1205-1212, 1983
- 16) 布施秀樹, 角谷秀典, 片海善吾, 高原正信, 伊藤晴夫, 島崎 淳 : 低ゴナドトロピン性類宦官症. *日不妊会誌* **31** : 360-366, 1986
- 17) Finkel ND, Phillips JL and Snyder PJ : Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* **313**: 651-655, 1985
- 18) 伊藤晴夫 : 精子形成とホルモン. *千葉医学* **59** : 83-91, 1983

(Received on December 28, 1989)

(Accepted on March 8, 1990)