両側無精巣症の一卵性双生児第1子にテストステロン補充療法を施行し良好な成長発達を得た1例

加藤　大悟，種田　建史，大年　太陽，片山　欽三
小林　憲市，鄭　　則秀，高田　晋吾，松宮　清美
大阪警察病院泌尿器科

EXCELLENT GROWTH FOLLOWING TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY IN IDENTICAL TWIN WITH BILATERAL ANORCHIA

Taigo Kato, Takeshi Oida, Taiyo Otoshi, Kinzo Katayama, Kenichi Kobayashi, Norihide Tei, Shingo Takada and Kiyomi Matsumiya
The Department of Urology, Osaka Police Hospital

Bilateral anorchia is defined as the complete absence of testicular tissue with a normal male karyotype and phenotype. Although the precise etiology is not well understood, mechanical causes during or after testicular descent have been suggested, while genetic factors have also been reported. We treated a patient with bilateral anorchia who obtained excellent growth by testosterone replacement therapy as compared with his normal identical twin. The patient was diagnosed with negative elevation of testosterone after hCG administration and surgical exploration confirmed the absence of a testicular structure. We began testosterone replacement therapy from 13 years old with the goal of matching the development of his brother. Four months after initiating therapy, the patient showed voice breaking and pubic hair growth. Thereafter, there were scant differences in height and secondary sexual characteristics as compared with his brother.

(Hinyokika Kiyo **57**：399-401, 2011)

Key words：Bilateral anorchia, Testosterone replacement therapy, Identical twin

緒　　　言

無精巣症は46XY男性でありながら両側精巣を認めない疾患と定義され，男性20,000人あたり0.5〜1.0人と稀な疾患である[1)]．原因としては精巣下降時の機械的障害や精索血管の血行不全などの機械的要因[2,3)]や兄弟や双生児などの家族内発生の報告もあることから遺伝的要因の可能性も指摘されている[4,5)]．今回われわれは正期産で出産した一卵性双生児第1子のみに両側無精巣症を認め，テストステロン補充療法を施行し，良好な成長発達を得た1例を経験したため若干の文献的考察を加え報告する．

症　　　例

正期産にて出産した一卵性双生児第1子．第2子は健児．

生下時：第1子2,736 g，第2子2,650 g．

1歳時：生下時より両側精巣を触知しないため，近医受診し，当科紹介．染色体検査は46XY．精巣は両側とも陰嚢内および鼠径部に触知せず．陰嚢の発育不全があるも，尿道下裂は認めず，外性器は正常であった．この際のhCG負荷試験は陰性であった．

1歳7カ月時：超音波検査にて両側精巣を認めず，試験開腹術を行ったが，両側とも精管状の索状物と性腺血管が内鼠径輪に入ることを確認したものの，精巣組織は認めなかった．

9歳7カ月時：再度hCG負荷試験を行うも陰性であり，無精巣症と診断し，両側義精巣挿入術を施行した．

LH値，FSH値はそれぞれ13.2，100.2 mIU/mlと13歳時より上昇傾向となった．

以後は同学年の男子および一卵性双生児第2子の成長に合わせて，テストステロン補充療法を行う方針とした．患者は3〜6カ月ごとに受診し，第2子の身長を参考に比較した．13歳時までほぼ身長差はなかったが，第2子に二次性徴が見られ始めたため，13歳時よりテストステロン補充療法を開始した．なお骨年齢や骨端線のチェックは行っていなかった．

テストステロン補充療法としてはfluoxymesterone 10 mg/dayを開始した．開始後4カ月目頃から声変わりや恥毛の出現といった第二次性徴が見られるようになったが，副作用としての肝機能障害は見られなかった．身長に関しても第2子と遜色のない良好な発達を得た（Fig. 1）．また体重も同様に兄弟間で大きな差を認めなかった．勃起や射精活動（夢精）は14歳時より可能となり，20歳時からはテストステロン補充療法と

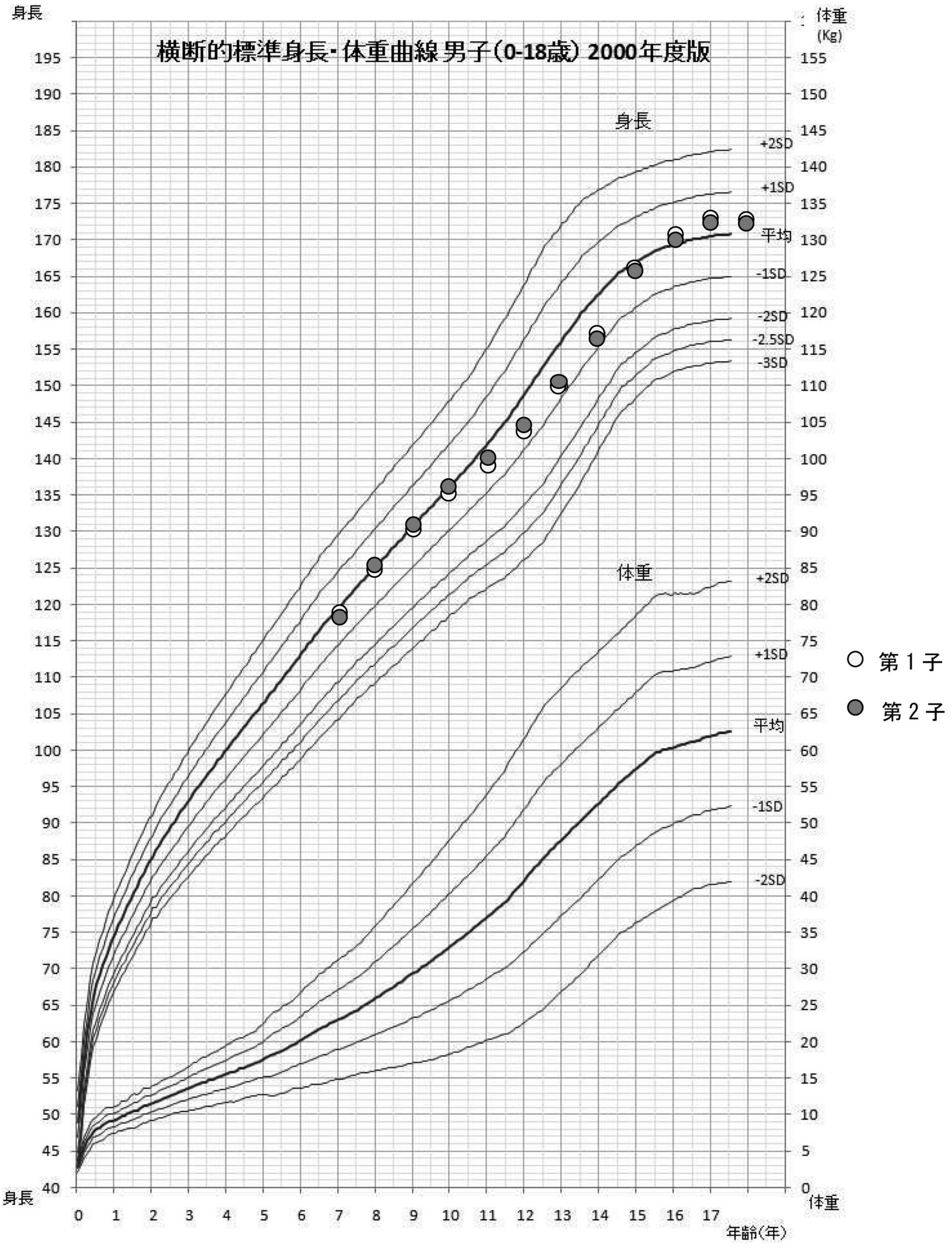

Fig. 1. The figure shows the patient obtained excellent growth by testosterone replacement therapy as compared with his normal identical twin.

して testosterone enanthate 125 mg/ 2 週に変更し，21歳となった現在も外来通院中である．

考　　　　察

無精巣症は 46XY 男性でありながら両側精巣を認めない疾患と定義され，男性 20,000人あたり0.5～1.0人と稀な疾患である[1]．外性器は完全な男性型を示し，外性器が女性型や中間型を示す精巣退縮症候群（testicular regression syndrome）とは性質を異にする．小児期において両側停留精巣の診断で手術を施行さ

れ，精管あるいは精巣上体は認めるものの，精巣組織を認めず診断されることが多く，停留精巣手術時の1%程度と報告されている[2]．

診断は手術的検索に加えて，通常hCG負荷テストによりテストステロン値の上昇を認めないことで確定診断となる．治療は類宦官様体型の予防として思春期以降に男性ホルモンの補充を行うことで，正常男性と変わらない体型に成長させることが可能である[6]．補充する男性ホルモン剤としては注射薬や経口製剤，経皮的吸収剤が本邦で使用可能である．一般的には testosterone enanthate 125〜250 mgを2〜3週に1回筋肉内投与が最も広く行われている[7]．経口製剤は一般的に肝機能障害が出易く，使用しにくいが，本症例では肝機能障害を認めなかったため，血中濃度が生理的に近く，内服が簡便な経口製剤を使用した．また経口製剤にて充分な勃起機能を維持しており，充分なテストステロンレベルであったと考えられる．

両側無精巣症の正確な病因については不明な点が多いが，機械的要因や遺伝的要因が主に考えられている．機械的要因としては精巣下降過程や精巣下降後の捻転，血管閉塞，外傷などの要因が認められるという報告[2,8]や精管および性腺血管は認めるが，精管の遠位端に精巣を認めないことは，胎生初期には精巣があったことを支持するといった報告がある[3]．また遺伝的要因としては2人兄弟や3人兄弟での両側無精巣症の報告はそれを支持し[4,5]，さらに両側無精巣症の男児に性器発達，ステロイド合成，生殖に関連のあるSteroidgenetic factor 1（SF1）のmutationが認められたという報告もある[9]．Inslin-like 3 gene（INSL3），INSL3 receptor（LGR8）といった精巣下降，精索捻転自体に関連性のある遺伝子のmutationが認められる報告により[10]，機械的要因に対して遺伝的要因が関与している可能性もあり，無精巣症の発症については複数の原因が関与していると考えられる．

本症例の様に一卵性双生児の一方に発症した無精巣症の報告は少なくわれわれが調べえた限りでは本邦2例目である[11]．本症例は，完全な外性器を有するため，ミューラー管の退縮とウォルフ管由来の臓器および男子尿道の形成が終了した胎生20週以降に，両側精巣が退縮したと考えられた．また一卵性双生児の一方のみの発症であることから，遺伝的要因に比べて機械的要因が強く疑われる症例であった．また本症例は同学年男子や第2子の成長に合わせて適切な時期にテストステロンの補充を開始することにより第2次性徴も含め良好な成長発達を得たが，適切な比較対象がない場合は兄弟の成長過程や同学年男児の身長，第2次性徴の発現，日本男児の標準成長曲線に合わせ，補充療法を開始するべきと考えられる．反省点としては，現時点で患児はやや第2子より身長が高く，腋毛が少ないが，この原因は，第2子の身長や二次性徴を参考にしつつ，テストステロン補充を開始したものの，それでもテストステロン補充開始が少し遅れ，骨端線の閉鎖が遅れた可能性は否定できない．また現実的には身長差を認めつつある2年程度前よりテストステロンの補充量を増量し，身長差を予防すべきであったと思われる．今後も兄弟の成長発達や第1子の第2次性徴に注意しつつテストステロンの補充を行っていく予定である．

結　　語

一卵性双生児第1子のみに両側無精巣症を認め，思春期からテストステロン補充療法を施行し，第2子と同じく良好な成長発達を得た1例を経験したため，報告した．

文　　献

1) Borrow M and Gough M: Bilateral absence of testes. Lancet **1**: 366, 1970
2) Abeyaratne MR, Aherne WA and Scott JE: The vanishing testis. Lancet **2**: 822–824, 1969
3) Levitt SB, Kogan SJ, Engel RM, et al.: The impalpable testis: a rational approach to management. J Urol **120**: 515–520, 1978
4) Rai M, Agrawal JK, Sasikumar V, et al.: Bilateral congenital anorchia in three siblings. Clin Pediatr **33**: 367–369, 1994
5) Pedreira C, Ramos KM, Peixoto LI, et al.: Agonadism XY with familial recurrence. Basic Life Sci **4**: 91–96, 1974
6) Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, et al.: Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. Clin Endocrinol **5**: 381–391, 1976
7) 上松あゆ美：小児中枢性内分泌障害のホルモン治療．脳外速報 **20**：442–447，2010
8) Huff DS, Wu HY, Snyder HM 3rd, et al.: Evidence in favor of the mechanical (intrauterine torsion) theory over the endocrinopathy (cryptorchidism) theory in the pathogenesis of testicular agenesis. J Urol **146**: 630–631, 1991
9) Philibert P, Zenaty D, Lin L, et al.: Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. Hum Reprod **22**: 3251–3261, 2007
10) Canto P, Escudero I, Söderlund D, et al.: A novel mutation of the insulin-like 3 gene in patients with cryptorchidism. J Hum Genet **48**: 86–90, 2003
11) 守山典宏：一卵性双生児の一人にみられた無精巣症の1例．日不妊会誌 **38**：520，1993

(Received on October 13, 2010
Accepted on March 13, 2011)