

男性更年期症状を呈し低ゴナドトロピン性 性腺機能低下症と診断された1例

谷口 久哲¹, 河 源¹, 木下 秀文¹
松田 公志¹, 浅井 昭雄²

¹関西医科大学泌尿器科学講座, ²関西医科大学脳神経外科学講座

MALE HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM (MHH) OUTPATIENT WITH TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME: A CASE REPORT

Hisanori TANIGUCHI¹, Gen KAWA¹, Hidefumi KINOSHITA¹,
Tadashi MATSUDA¹ and Akio ASAI²

¹The department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

²The department of Neurosurgery, Kansai Medical University

A 59-year-old male was referred to our hospital with chief complaints of general fatigue and muscle stiffness of the shoulders. His hormonal data were total testosterone 0.05 ng/ml (normal: 2.01-7.5 ng/ml), free testosterone less than 0.6 pg/ml, leuteinizing hormone (LH) 1.1 mIU/ml (2.2-8.4 mIU/ml), follicle stimulating hormone (FSH) 2.4 mIU/ml (1.8-12 mIU/ml) and prolactin (PRL) 13.1 ng/ml (4.3-13.7 ng/ml). Though both his genital stage and pubic hair stage were Tanner V, his testis volume was 12 ml on the right and 10 ml on the left. A gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test revealed low responses of LH and FSH. Magnetic resonance imaging of the head revealed pituitary tumor (15 mm). Our diagnosis was acquired hypogonadotropic-hypogonadism-related pituitary tumor. Transsphenoidal hypophysectomy was performed and pathological diagnosis revealed epidermoid cyst. Three months after the operation, his total testosterone was elevated to 1.17 ng/ml and his complaints were improved.

(Hinyokika Kiyō 55 : 107-109, 2009)

Key words : Testosterone deficiency syndrome, Hypogonadotropic hypogonadism

緒 言

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、視床下部、下垂体の機能不全により精巣でのテストステロン産生が障害され、症状を呈する2次性精巣機能障害で、おおよそ10,000人に1人といわれる稀な疾患である^{1,2,3}。一方、加齢男性性腺機能低下症(LOH症候群)は加齢によりアンドロゲンの低下をきたし様々な臓器機能とQOLの低下をもたらす1次性精巣機能障害で⁴、近年広く認識されつつある。今回われわれは、当院男性更年期専門外来を受診し、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 59歳, 男性
主訴 : 易疲労感, 頸部硬直感
既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし
現病歴 : 生来健康, 2次性徴に異常を認めなかった。2007年5月頃より易疲労感, 頸部硬直感, 食欲低

下, 体重減少(2カ月で5kg)を認めた。更年期障害ではないかと思ひ、2007年8月当院男性更年期専門外来を受診。疲労感は特に激しい活動時に著明であるとの事であった。

検査所見 : 検血・生化学検査に異常を認めなかったが、内分泌検査(午前10時頃測定)は総テストステロン0.05 ng/ml未満(正常2.01~7.5), 遊離テストステロン0.6 pg/ml(≧11.8), LH 1.1 mIU/ml(2.2~8.4), FSH 2.4 mIU/ml(1.8~12), PRL 13.1 ng/ml(4.3~13.7)であった。初診時のAging males' symptoms score(AMSスコア)⁵は身体的因子25点(重症), 心理的因子6点(軽症), 性機能因子13点(重症), 合計44点(中等症)であった。

テストステロン, ゴナドトロピン値が共に低値であったため, 身体所見を観察したところ, 外陰部, 恥毛は共にTanner分類V度⁶であったが, orchidometerを用いた精巣容積は, 右10ml, 左12mlと低容量であった。視野異常, 嗅覚障害は認めなかった。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が疑われたため, 下垂体機能検査と脳MRIを施行した。

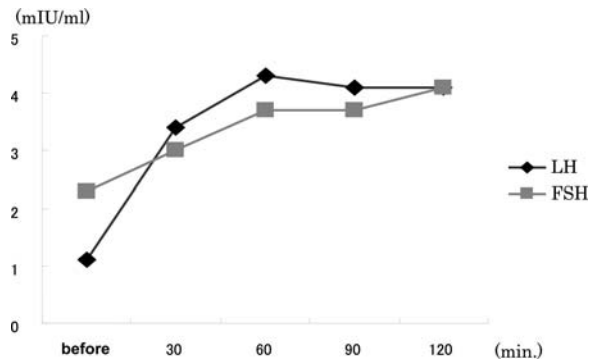


Fig. 1. The results of GnRH stimulation test. The serum LH and FSH showed low responses after administration of 0.1 mg GnRH.



Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the head revealed pituitary tumor (15 mm).

下垂体機能検査：GnRH 負荷試験で LH, FSH は低反応を示した (Fig. 1)。他の下垂体機能検査 (TRH, GRH, CRH 負荷試験) で異常を認めなかった。

画像所見：頭部 MRI にてトルコ鞍から鞍上部にかけて径 15 mm 大の境界明瞭な腫瘤を認め、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈しており、Rathke 嚢胞や頭蓋咽頭腫が疑われた (Fig. 2)。

経過：下垂体腫瘍に続発した低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断。2007年11月、脳神経外科にて経蝶形骨洞腫瘍摘出術施行。組織診は epidermoid cyst であった。術後 3 カ月目の総テストステロン 1.17 ng/ml, LH 2.8 mIU/ml, FSH 4.0 mIU/ml。術後 7 カ月目の総テストステロン 1.72 ng/ml, LH 3.1 mIU/ml, FSH 4.3 mIU/ml と上昇しており、AMS スコアは身体的因子 18 点 (中等症)、心理的因子 6 点 (軽症)、性機能因子 15 点 (重症)、合計スコア 39 点 (中等症) であり、主症状であった身体的因子で改善を認め、易疲労感、頸部硬直感も軽快した。

考 察

男子性腺機能低下症は精巣そのものの機能低下によ

る 1 次性精巣機能低下と、視床下部—下垂体—精巣系に障害がある 2 次性精巣機能障害に分けられる。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、視床下部—下垂体の機能不全により精巣でのテストステロン産生が障害され、身体的特徴、症状を呈する 2 次性精巣機能障害で、約 80% を占める特発性の性腺機能低下症をはじめ、Kallmann 症候群、Prader-Labhart-Willi 症候群、Laurence-Moon-Biedl 症候群など先天性疾患のほか、後天的な機能低下として、頭蓋咽頭腫、髄膜腫、下垂体腺腫などの頭蓋内疾患、サルコイドーシス、結核、ヘモクロマトーシスによる下垂体機能不全、クローン病などの消化器疾患や慢性腎不全、肝硬変などの慢性疾患、外傷、手術などが原因となる。発症年齢、家族歴、既往歴、身体所見を総合して診断する。特発性、先天性の場合、2 次性徴の遅延や不妊が診断の手助けとなる。一方、後天的な場合、正常な 2 次性徴の後に、筋力低下、リビドの消失、勃起不全、不妊、hot flash や集中力の低下が主訴となることが多い。後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療は原疾患に対する治療もしくはホルモン補充療法を行う。ホルモン補充療法は育児希望の有無を考慮し、ゴナドトロピンまたはテストステロンを補充する^{1,2,3)}。

中年男性において、加齢による 1 次性精巣機能低下からアンドロゲン産生低下を来し、女性と同様に更年期症状が生じ、様々な症状を呈することは近年広く認識されてきており⁷⁾、現在は Late-onset hypogonadism (LOH 症候群) との呼称にて泌尿器科をはじめとして広い分野において治療、研究がなされている^{8,9)}。男性更年期専門外来を受診する患者の主訴は身体症状としては、不眠、筋力低下、肩凝り、排尿障害などが多く、精神症状としては、倦怠感、易疲労感、気力低下、仕事の能力低下、集中力低下が多く、性機能障害としては、性欲低下、勃起力低下が多いとされ、これらは低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と同様に男子性腺機能低下症にもとづくものと考えられる⁹⁾。加齢男性性腺機能低下症診療の手引きによると、LOH 症候群の診断・治療のアルゴリズムは、遊離テストステロン値を測定し、低値の場合はゴナドトロピン値を参考にホルモン補充療法の適応の有無を判断する。LH, FSH が低値の場合は低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を除外する¹⁰⁾。また、臨床検査所見として外陰部などの視診と精巣容積測定の理学的検査が必要である。つまり、アンドロゲン補充療法の適応の有無を決める段階での鑑別が重要である。

本症例は 2 次性徴に問題なく、受診時の主訴は易疲労感と頸部硬直感であった。初診時の総テストステロン値、遊離テストステロン値が共に低値であったため、後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を疑い、下垂体機能検査、脳 MRI を施行し診断を得た⁷⁾。

原疾患に対する外科的治療を施行し, 主症状, 内分泌所見は改善している。

これまでわれわれの男性更年期専門外来を受診した計511名(2002年8月~2007年9月)のうち, 低テストステロン血症などの理由でアンドロゲン補充療法を施行した患者は220名(44.3%)で, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した症例は本症例が初めて(0.2%)であった。LOH症候群自体, ここ数年の間で認識されてきた概念であるため, LOH症候群に占める低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の割合は明らかになっていない。

海外ではLOH症候群の診断のアルゴリズムとして, 総テストステロン値を測定し, 低値であることをホルモン補充療法の基準値として用いている^{4,11)}。一方, 本邦においては, 岩本らの研究で, 総テストステロン値と年齢には相関関係がなく, 遊離テストステロン値との間には有意な相関関係があることが明らかとなり, 本邦におけるアンドロゲン補充療法の開始の判定基準は遊離テストステロンを用いることになっている¹²⁾。本症例では初診時の総テストステロン値0.05 ng/ml未滿, 遊離テストステロン値0.6 pg/mlといずれもきわめて低値であり, 通常に加齢によるテストステロン値の低下と異なることは容易に判断できる。Tachikiらは後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症21例を集計し, 治療前の総テストステロン値は測定可能であった7例でいずれも1.00 ng/ml以下であったと報告しており¹³⁾, 総テストステロン値が1.00 ng/ml以下では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の可能性を考慮すべきであると思われる。一方, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の遊離テストステロンがどのような値をとるかはこれまでまとまった報告がない。

近年, 男性更年期障害の概念が広まるにつれ, 男性更年期専門外来を受診する患者が増加していく中で, 受診患者の中には低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が含まれる可能性があることを念頭に置く必要がある。その診断には, 総テストステロンがきわめて低値の場合, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を疑い, 身体所見, 下垂体機能検査, 画像検査を考慮する必要があると考える。

結 語

男性更年期専門外来を受診し低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断され外科的治療にて軽快した1例

について報告した。

本論文の要旨は第27回日本アンドロロジー学会にて報告した。

文 献

- 1) Plymate S: Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* **23**: 749-772, 1994
- 2) 岡田 弘: 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の新しい治療. *泌尿器外科* **20**: 639-642, 2007
- 3) Howles M, Tanaka T and Matsuda T: Management of male hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrine J* **54**: 177-190, 2007
- 4) Lunenfeld B, Saad F and Hoel CE: ISA, ISSAM and EAU recommendation for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male* **8**: 59-74, 2005
- 5) Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al.: A new 'Aging Males' Symptoms (AMS) rating scale. *Aging Male* **2**: 105-114, 1999
- 6) Marshall WA and Tanner JM: Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* **45**: 13-23, 1970
- 7) 河 源, 谷口久哲, 木下秀文, ほか: 健康中年男性におけるテストステロンと ADAM および AMS 質問紙の妥当性に関する検討. *日泌尿会誌* **99**: 645-651, 2008
- 8) 河 源, 松田公志: メタボリックシンドロームとテストステロンおよび男性更年期障害. *最新医学* **6**: 223-227, 2006
- 9) 松田公志, 河 源, 巽 一啓, ほか: 男性更年期障害に対するホルモン補充療法. *日更年期医会誌* **13**: 122-132, 2005
- 10) 加齢男性性腺機能低下症診療の手引き 日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会2007
- 11) Endocrine Society: Summary from the second Annual Andropause Consensus Committee, 2002
- 12) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高 榮哲, ほか: 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. *日泌尿会誌* **95**: 751-760, 2004
- 13) Tachiki H, Ito N, Maruta H, et al.: Testicular findings, endocrine features and therapeutic response of men with acquired hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Urol* **5**: 80-85, 1998

(Received on August 21, 2008)

(Accepted on October 15, 2008)