

Klinefelter 症候群にかんする臨床的研究

I. Klinefelter 症候群における LH-RH 試験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

小 松 洋 輔, 友 吉 唯 夫

京都大学医学部内科学教室第2講座 (主任: 深瀬政市教授)

永 山 洋 一

CLINICAL STUDIES ON KLINEFELTER'S SYNDROME

I. LH-RH TEST IN KLINEFELTER'S SYNDROME

Yosuke KOMATSU and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

Yoichi NAGAYAMA

*From the Department of Internal Medicine, 2nd Division, Faculty of Medicine**Kyoto University**(Chairman: Prof. M. Fukase, M. D.)*

100 μ g of synthetic LH-RH was intravenously administered to seven cases of Klinefelter's syndrome with karyotype of 47, XXY and the plasma LH and FSH were determined to know their pituitary response.

The following results were obtained.

1. The maximum response level of plasma LH (134.2 ± 89.4 mIU/ml) was observed at 20 minutes. The maximum net increase and factorial increase were 96.5 ± 79.9 mIU/ml and 4.0 ± 2.6 respectively.

The LH level remained significantly higher even at 60 minutes.

2. The plasma FSH showed increase of 1.2 to 1.4 times of the pretest level, the maximum net increase being 58.0 ± 21.6 mIU/ml. There was however, no significant difference between them.

The pituitary gonadotropin-producing cells of Klinefelter's syndrome were capable to response to synthetic LH-RH and possessed reserved ability to excrete excessive amount of LH and FSH.

はじめに

思春期後の Klinefelter 症候群に尿中 gonadotropin 排泄値の増加がみられることは、Klinefelter ら¹⁾の最初の記載にみられるように、本症の重要な徴候の一つとされてきた。

Klinefelter ら¹⁾は尿中 gonadotropin の排泄増加

は、睾丸の性ホルモンの欠乏によって、下垂体抑制が欠如するためにおこる二次的な現象であるという見解を、このときすでに打ち出した。その後も、これを支持する人が多い²⁻⁶⁾。しかしいっぽうでは、Klinefelter 症候群の gonadotropin 分泌増加は下垂体原発性であるとする仮説もだされた⁷⁾。また、血漿 testosterone の低下は著明ではなく、正常の下限ないしは、やや低

値であることも報告された^{4,8-11)}。したがって, gonadotropin の著増の原因を 辜丸における testosterone 産生の欠陥のみでは, じゅうぶん説明できないことも指摘された^{4,11)}。

Klinefelter 症候群の下垂体 gonadotropin 産生細胞にかんする知見は, これまで乏しく, 剖検例による形態学的な所見が報告されているにすぎない。

そこで, われわれは Klinefelter 症候群の下垂体 gonadotropin 産生細胞の機能の一端を知る目的で, 最近, 臨床的应用が可能となった合成 LH-RH を用い, Klinefelter 症候群の下垂体 LH および FSH の分泌予備能について検討を加えた。

対 象 と 方 法

京都大学医学部付属病院泌尿器科不妊外来に不妊を

主訴として来院した Klinefelter 症候群の 7 例を対象とした。個々の症例の年令, 核型, 尿中 17-KS, 尿中 17-OHCS, 甲状腺機能, 血漿成長ホルモン, 辜丸生検組織所見は Table 1 に示すごとくである。

LH-RH 試験は合成 LH-RH 100 μ g を 10 ml の生理的食塩水に混じ, 20~30秒で静注し, 注射前, 注射後10分, 20分, 30分, 45分, 60分にヘパリン加血として採血した。採取した血液は血清分離後, 測定まで -15°C で保存した。使用した合成 LH-RH は田辺製薬株式会社製で, 1 アンプル中, 合成 LH-RH 100 μ g を含むものである。

血中 LH, FSH の測定は永山らによる disposable microtiter plate を用いる solid phase radioimmunoassay^{13,14)} で測定した。

Table 1. Data on patients with Klinefelter's syndrome.

Case	Age	Karyotype	Urinary 17-KS mg/day	Urinary 17-OHCS mg/day	Thyroid function	HCG m μ g/ml	Testicular biopsy
1 M. H.	28	47, XXY	6.7	2.0	27.1%*		hyalinized tubules with Leydig cell hyperplasia
2 M. N.	27	47, XXY	6.7	2.9	27.9%*		"
3 T. O.	28	47, XXY	9.5	3.7	26.7%*	14.4	"
4 M. A.	28	47, XXY	8.4	7.1	10.4%**	4.1	"
5 K. H.	32	47, XXY	10.0	4.6	27.6%*		"
6 Y. S.	29	47, XXY	22.0	1.5	32.1%*		"
7 H. M.	32	47, XXY	13.0	5.3	30.0%*	0.9	"

* Triosorb test ** ¹³¹I uptake test

成 績

1. 血漿 LH の変動

Klinefelter 症候群の 7 例に合成 LH-RH 100 μ g を投与した成績を Fig. 1, Table 2 に示した。血漿 LH の前値は平均 37.7 mIU/ml (15.8~94.7 mIU/ml) と高値であった。LH-RH に対して, 血漿 LH は Fig. 1 にしめすように, Case 1 を除き, 10分後に, さらに有意に増加し, 20~45分後に 81.7~301.1 mIU/ml (前値の 2.5~9.7倍) に達する peak をつくった。7 例の平均値では, 投与20分後に最大反応値 134.2 $\pm$ 89.4 mIU/ml (以下 mean $\pm$ S. D.) となり, 以後 60分まで漸減するが, 60分で, なお前値より有意の高値にとどまった。最大反応量は 96.5 $\pm$ 79.9 mIU/ml, 最大反応率は 4.0 $\pm$ 2.6 であった。

2. 血漿 FSH の変動

同一標本について, 血漿 FSH を検討した成績を Fig. 2, Table 3 に示した。血漿 FSH の前値は平均

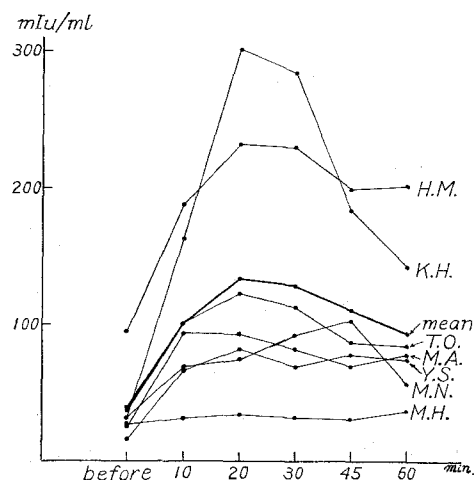
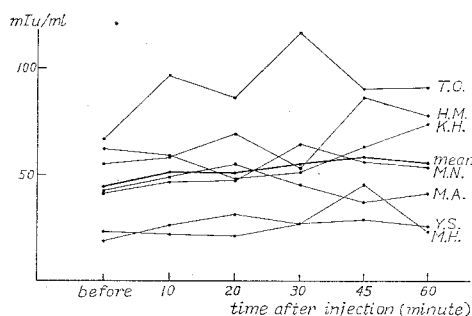


Fig. 1. Responses of plasma LH levels to synthetic LH-RH (100 μ g i. v.) in patients with Klinefelter's syndrome.

Table 2. Responses of plasma LH levels to synthetic LH-RH (100 μ g i.v.) in patients with Klinefelter's syndrome.

Time (minutes)	Before	10	20	30	45	60
LH level (m IU/ml)	37.7 $\pm$ 24.2	101.4 $\pm$ 52.0*	134.2 $\pm$ 89.4†	129.3 $\pm$ 85.4*	111.3 $\pm$ 62.4*	94.0 $\pm$ 52.9†
Net increase (m IU/ml)		63.7 $\pm$ 38.3	96.5 $\pm$ 79.9	93.4 $\pm$ 74.4	74.7 $\pm$ 29.3	57.5 $\pm$ 35.8
Factorial increase		3.0 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 2.6	3.8 $\pm$ 2.2	3.3 $\pm$ 1.6	2.7 $\pm$ 1.3

† p<0.02 ‡ p<0.01 * p<0.001

Fig. 2. Response of plasma FSH levels to synthetic LH-RH (100 μ g i.v.) in patients with Klinefelter's syndrome.Table 3. Responses of plasma FSH levels to synthetic LH-RH (100 μ g i.v.) in patients with Klinefelter's syndrome.

Time (minutes)	Before	10	20	30	45	60
FSH level (m IU/ml)	44.2 $\pm$ 17.1	51.1 $\pm$ 29.9	51.2 $\pm$ 20.3	54.8 $\pm$ 28.3	58.0 $\pm$ 21.6	55.3 $\pm$ 24.7
Net increase (m IU/ml)		7.0 $\pm$ 9.3	7.0 $\pm$ 10.7	10.6 $\pm$ 18.7	13.9 $\pm$ 11.7	11.1 $\pm$ 9.2
Factorial increase		1.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.2

Table 4. Ratio of LH to FSH after the injection of LH-RH (100 μ g i.v.) in patients with Klinefelter's syndrome.

Time (minutes)	Before	10	20	30	45	60
LH/FSH	0.9 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 1.7†	2.5 $\pm$ 1.3‡	2.4 $\pm$ 1.8*	2.0 $\pm$ 0.8†	1.8 $\pm$ 0.7‡

† p<0.001 ‡ p<0.01 * p<0.05

考 察

正常男子の合成 LH-RH に対する反応にかんしては、投与方法、投与量の面から検討され、すでに多くの報告がある。

血中 LH は、中野・永山ら¹⁵⁾によれば、19~24才の正常男子で、合成 LH-RH の 100 μ g 静脈内投与によって直ちに上昇し、20~30分後に最大反応値を達し、前値の5.0~5.2倍の値となる。同様の成績は井村ら¹⁶⁾、Yen ら¹⁷⁾によって報告された。

44.2 mIU/ml (18.6~66.9 mIU/ml) と高値であった。LH-RH に対する反応は緩慢で、10分後に、ゆるやかな上昇傾向がみられた。反応率は低く、10分~60分後まで、前値の1.2~1.4倍の増加がみられるが、前値との間にいずれも有意差は認められなかった。最大反応値は 58.0 $\pm$ 21.6 mIU/ml、最大反応量は 13.9 $\pm$ 11.7 mIU/ml であった。

3. 血漿 LH/FSH の推移

血漿 LH 対 FSH 比の推移を Table 4 に示した。前値は 0.9 $\pm$ 0.4 と低い。LH-RH 投与によって、10分後に有意に増加し、20分後に最大値 2.5 $\pm$ 1.3 となり、以後漸減するが、60分後もなお、前値との間に有意差を認めた。

いっぽう、血中 FSH は、中野・永山らの成績では直ちに上昇し、投与30分後と60分後に二峰性の peak をもち、おのおの前値の2.4倍の増加がみられた。一般に、合成 LH-RH 100 μ g 投与では、LH に比べると FSH の反応は緩慢で、増加率が低いことが指摘されている。青野ら³²⁾は30分後に前値の1.9倍の peak を、井村ら¹⁶⁾は90分後に2倍以下の増加を記載した。Yen ら¹⁷⁾は 150 μ g の投与で、平均1.7倍の増加を報告した。

Klinefelter 症候群における LH-RH に対する反応

を検討した成績は個々の例ではあるが、すでに散見される。Kastin ら¹⁸⁾は精製ブタ LH-RH 300 μ g の投与によって、LH, FSH とともに高い基礎値がさらに上昇すると記載した。尾山ら¹⁹⁾、末次ら²⁰⁾は LH, FSH とともに合成 LH-RH に対して著明な反応がみられることを、青野ら²¹⁾、井村ら¹⁵⁾は LH のみについて、すでに高い前値が、さらに増加反応を示すことを報告した。出村ら²²⁾は8例の Klinefelter 症候群で、LH-RH に対する LH の peak が正常男子に比べてやや遅れ、反応値も必ずしも高くないと述べた。

われわれの成績は、血中 LH は20~30分後に最大反応値に達し、正常男子の反応と時間的によく一致する。最大反応値は 134.2 ± 89.4 mIU/ml、最大反応量は 96.5 ± 79.9 mIU/ml と正常男子におけるよりも大きい。前値が高いため、反応率は 4.0 ± 2.6 倍と正常男子に比べると低い。岩動ら²³⁾は Klinefelter 症候群を含む17例の hypergonadotropic hypogonadism で、LH の最大反応率は 3.8 ± 0.4 という、われわれの成績とほぼ一致する値を報告している。

血中 FSH の反応は正常男子よりさらに緩慢で、反応量の絶対値としては正常男子をやや上まわるが、反応率は1.2~1.4倍で、明確な peak は60分後まで認められない。岩動ら²³⁾は、FSH の最大反応率1.4倍という成績を報告している。

やはり性染色体異常による性腺不全がある Turner 症候群の LH-RH に対する反応も検討された。その結果、LH, FSH の高い前値が LH-RH に反応し、さらに増加することが報告された^{15, 18, 21, 24)}。また、閉経婦人、去勢婦人、老人など、性腺機能の低下ないし喪失があり、LH, FSH の血中レベルが高い状態における LH-RH の反応も報告された。この場合も著明な LH, FSH の反応が認められ、反応率としては基礎レベルが高いため、正常に比べるとやや低いことも明らかにされた^{18, 19, 25~27)}。

このように、性腺不全のため性ステロイドによる feedback control が失われ、下垂体 gonadotropin の放出が増加している場合にも、LH-RH によって下垂体 gonadotropin 産生細胞は刺激され、さらに過剰の gonadotropin を放出する予備能をもっていることが明らかである。

Klinefelter 症候群の反応はわれわれの成績や、他の報告者の成績から、Turner 症候群をはじめ、種々の性腺不全と類似した pattern が認められる。すなわち、Klinefelter 症候群の下垂体 gonadotropin 産生細胞は外因性 LH-RH に反応し、過剰の LH, FSH を放出する予備能を有すると考えられる。

Klinefelter 症候群の下垂体 gonadotropin 産生細胞

の機能が全く正常なものかという点については、冒頭に述べたごとく現在なお疑問の余地を残している。今回、対象とした Case 1 のように LH-RH に対して、LH, FSH の反応がほとんど認められない症例がある。以前、われわれは血中 LH, FSH が非常に低い、いわゆる低 gonadotropin 性類官宦症で、核型 47, XXY の症例を報告した³³⁾。したがって、Klinefelter 症候群の gonadotropin 産生細胞に性染色体異常にともなう遺伝学的な欠陥が潜在する症例があることも否定できない。

Klinefelter 症候群の剖検による下垂体の所見について、2, 3の報告がなされている。Nielsen ら¹²⁾は3例の剖検のうち、2例に PAS 陽性細胞の増加を認めた。Burr ら²⁸⁾、Bell ら²⁹⁾、Yodaiken ら³⁰⁾も各1例の Klinefelter 症候群と考えられる剖検例の下垂体に PAS 陽性細胞もしくは、好塩基性細胞の比率が増加していることを観察した。しかし、いずれも gonadotropin 産生細胞と考えられる PAS 陽性細胞あるいは好塩基性細胞からなる腺腫形成の所見は記載されていない。

Roth ら³¹⁾は Turner 症候群では内因性 LH-RH によって、下垂体 gonadotropin 産生細胞への刺激が増加しており、その結果、下垂体に即時、動員可能な LH, FSH が多量に蓄積されていると考えた。Klinefelter 症候群の合成 LH-RH に対する反応についても同様の機構を考えることができる。gonadotropin 産生細胞にすでに蓄積された LH, FSH が外因性の合成 LH-RH に刺激され、さらに過剰に血中に放出されるものと考えられる。

FSH の合成 LH-RH に対する増加反応は、LH に比べると低かった。これは正常男子における場合にも、FSH の増加反応をみる場合には200~400 μ g の合成 LH-RH が必要とされており、Klinefelter 症候群における FSH の反応も、今回の投与量 100 μ g では少ないものと考えられる。この点については再検討を要すると思う。

おわりに

47, XXY Klinefelter 症候群 7例に合成 LH-RH 100 μ g を静注投与し、血中 LH, FSH の反応を検討した結果、つぎの成績を得た。

1. 血中 LH は投与20分後に、最大反応値 134.2 ± 89.4 mIU/ml (最大反応量 96.5 ± 79.9 mIU/ml、最大反応率 4.0 ± 2.6) となり、60分後もなお前値より有意の高値にとどまった。

2. 血中 FSH は投与10~60分後まで1.2~1.4倍の増加傾向 (最大反応値 58.0 ± 21.6 mIU/ml) がみら

れるが、前値との間に有意差はなかった。

以上の成績より、Klinefelter 症候群の下垂体 gonadotropin 産生細胞は合成 LH-RH に反応し、さらに過剰の LH および FSH を分泌する予備能をもつと考えられる。

終りに 吉田修教授のご校閲を深謝する。本論文の要旨は第97回関西ホルモン同好会（神戸市）で永山が、第19回日本不妊学会総会（名古屋市）で小松が口演発表した。

文 献

- 1) Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C. and Albright, F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocr.*, **2**: 614, 1942.
- 2) Leon, N., Wajchenberg, B. L., Montenegro, M. R. and de Ulhoa Cintra, A. B.: The effect of chorionic gonadotropin in Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **19**: 1667, 1959.
- 3) Ashley, J. B.: *Human Intersex*. p. 210 E. & S. Livingstone LTD., Edinburgh and London, 1962.
- 4) Giorgi, E. P. and Sommerville, I. F.: Hormone assays in Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **23**: 197, 1963.
- 5) Barr, M. L.: The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil. & Steril.*, **17**: 429, 1966.
- 6) Ahmad, K. N., Dykes, J. R. W., Lennox, B. and Ferguson-Smith, M. A.: Leydig cell volume in chromatin positive Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **33**: 517, 1971.
- 7) Gabrilove, J. L., Saito, A. and Woiz, H. H.: Partition studies of the neutral 17-ketosteroids in Klinefelter's syndrome with a theory as to the pathogenesis of the syndrome. *J. Mt Sinai Hosp.*, **30**: 469, 1969.
- 8) Hudson, B., Coghlan, J., Dulmanis, A., Wintour, M. and Ekkel, I.: The estimation of testosterone in biological fluid. 1. Testosterone in plasma. *Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, **41**: 235, 1963.
- 9) Lipsett, M. B., Davis, T. E., Wilson, H. and Canfield, C. J.: Testosterone production in chromatin positive Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **25**: 1025, 1965.
- 10) Paulsen, C. A., Gordon, D. L. and Carpenter, R. W.: Klinefelter's syndrome and its variants. a hormonal and chromosomal study. *Rec. Progr. Hormone Res.*, **24**: 321, 1968.
- 11) Slauwhite, W. R. Jr., Sandburg, A. A., Staubitz, W. J., Jackson, J. E. and Koepf, G. F.: Synthesis of testosterone by subjects with gonadal dysgenesis and XXY chromosome constitution. *J. Clin. Endocr.*, **22**: 989, 1962.
- 12) Nielsen, J. and Perboll, O.: Autopsy of patients with Klinefelter's syndrome. *Danish M. Bull.*, **16**: 10, 1969.
- 13) 深瀬 政市・中野 裕・永山 洋一: Disposable microtiter 用 plastic tube による follicle stimulating hormone の solid phase radioimmunoassay 法. *内科宝函*, **19**: 79, 1972.
- 14) 永山 洋一・小林きみえ・中野 裕・深瀬 政市・鳥塚 莞爾: Plastic の microtiter plate を用いる human luteinizing hormone の solid phase radioimmunoassay. *日内分泌誌*, **47**: 918, 1972.
- 15) 中野 裕・永山 洋一・深瀬 政市: 合成 LH-RH に対する下垂体ゴナドトロピンの反応にかんする研究. *内科宝函*, **20**: 45, 1973.
- 16) 井村 裕夫・吉本 祥生・森寺邦三郎: 下垂体機能検査法の最近の進歩. 特に LH-RH 試験を中心に. *日本医事新報*, No. 2535, 23, 1972.
- 17) Yen, S. S. C., Rebar, R., Vanden, Berg, G., Naftolin, Y., Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K. J. and Benirschke, K.: Synthetic luteinizing hormone releasing factor. A potent stimulator of gonadotropin release in man. *J. Clin. Endocr.*, **34**: 1108, 1972.
- 18) Kastin, A. J., Gual, C. and Schally, A. V.: Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part 2 luteinizing hormone releasing hormone and hypophysiotropic releasing hormones. *Rec. Prog. Hormone Res.*, **28**: 201, 1972.
- 19) 尾山 秀樹・ほか: 各種内分泌疾患における LH-RH test. *日内分泌誌*, **49**: 137, 1973.
- 20) 末次 信昌・ほか: Gonadal dysgenesis における血中下垂体性 gonadotropin と sex steroid hormone の関係. *日内分泌誌*, **49**: 188, 1973.
- 21) 青野 敏博・ほか: LH-RH の診断的意義. *日内分泌誌*, **49**: 194, 1973.
- 22) 出村 博・ほか: LH-RH による下垂体予備能の検討. *日内分泌誌*, **49**: 720, 1973.

- 23) 岩動孝一郎・ほか：睾丸機能不全症例における合成 LH-RH の診断的応用についての検討。日内分泌誌, **49**: 721, 1973.
- 24) 小山 嵩夫・ほか：合成 LH-RH による Turner 症候群および小児内分泌疾患の下垂体機能検査法。日内分泌誌, **49**: 140, 1973.
- 25) 加藤 広英・ほか：更年期婦人の下垂体前葉 LH および FSH の分泌能について。特に合成 LH-RH 投与による検索。日内分泌誌, **49**: 146, 1973.
- 26) 吉田 裕・ほか：老令婦人の下垂体の LH, FSH 分泌能と feedback 機構について。日内分泌誌, **49**: 147, 1973.
- 27) 永田 直一・ほか：LH-RH, TRH に対する老人下垂体の反応性について。日内分泌誌, **49**: 360, 1973.
- 28) Burt, A. S., Reiner, R. B. and Sniffen, R. C.: Klinefelter's syndrome. Report of an autopsy with particular reference to the histology and histochemistry of the endocrine glands. *J. Clin. Endocr.*, **14**: 719, 1954.
- 29) Bell, H. V. and Golden, A.: Castration changes in the pituitary with seminiferous tubule atrophy. *Arch. Path.*, **60**: 117, 1955.
- 30) Yodaiken, R. E., Levin, N. W. and Sandler, A.: A case of Klinefelter's syndrome complicated by diabetes and glomerulosclerosis. *S. A. Med. J.*, **34**: 547, 1960.
- 31) Roth, J. C., Kelch, R. P., Kaplan, S. L. and Grumbach, M. M.: FSH and LH response to luteinizing hormone releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocr.*, **35**: 926, 1972.
- 32) 青野 敏博・南川淳之祐・河村 憲一・寺川 直樹・谷沢 修・倉智 敬一：合成 LH-releasing hormone 投与による下垂体性 gonadotropin 分泌予備能検査。日内分泌誌, **48**: 578, 1972.
- 33) 小松 洋輔・友吉 唯夫：染色体 47, XXY の hypogonadotropic hypogonadism. 泌尿紀要, **19**: 239, 1973.

(1973年8月22日特別掲載受付)