

後天性特発性低ゴナドトロピン性 男子性腺機能低下症の1例

寺尾 秀行, 小川 毅彦, 柳澤 昌宏, 三宅 見季
佐野 太, 喜多かおる, 村上 貴之, 槇山 和秀
中井川 昇, 上村 博司, 矢尾 正祐, 窪田 吉信
横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座

A CASE OF ADULT-ONSET IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM PRESENTING WITH INFERTILITY

Hideyuki TERAU, Takehiko OGAWA, Masahiro YANAGISAWA, Miki MIYAKE,
Futoshi SANO, Kaoru KITA, Takayuki MURAKAMI, Kazuhide MAKIYAMA,
Noboru NAKAIGAWA, Hiroji UEMURA, Masahiro YAO and Yoshinobu KUBOTA
The Departments of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 28-year-old man with adult-onset idiopathic male hypogonadotropic hypogonadism (MHH) is reported. He had been delivered normally and had normal puberty. He was referred to our hospital with a chief complaint of infertility. Serum levels of testosterone, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone (FSH) were low. Semen analysis demonstrated azoospermia. Pituitary hypofunction was suggested by gonadotropin releasing hormone (GnRH) loading test. Magnetic resonance images did not detect any abnormalities in the hypothalamic-pituitary region. After a diagnosis of adult-onset hypogonadotropic hypogonadism was established, the patient received human chorionic gonadotropin (hCG) and recombinant FSH treatment. After 5 months, his sperm count reached 6.9×10^6 per ml and his wife became pregnant. Adult-onset HH in most cases is caused by tumors and trauma. To our knowledge 17 cases of adult-onset idiopathic HH have been reported, and there were only 3 cases that were caused by pituitary dysfunction. This report showed that r-FSH and hCG therapy was effective in promoting fertility in a patient with adult-onset idiopathic MHH.

(Hinyokika Kiyo 55 : 437-439, 2009)

Key words : Adult-onset, Infertility, Hypogonadotropic hypogonadism

緒 言

後天性の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 (male hypogonadotropic hypogonadism, 以下 MHH) は視床下部・下垂体の腫瘍・外傷に起因するものがほとんどであり, 特発性のものは1997年 Nachtigal ら¹⁾の報告以降16症例²⁻⁴⁾のみである。われわれは視床下部/下垂体障害による後天性低ゴナドトロピン症による男子性腺機能低下症の1例を経験したため, 文献的考察を加えて報告する。また, 同症例に対する hCG/遺伝子組み換え FSH (r-FSH) の使用経験についても併せて報告する。

症 例

患者 : 28歳, 男性
既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし
嗜好歴 : 飲酒なし, たばこ20本/day×8年
現病歴 : 2次性徴も通常通り迎えた男性であるが, 2005年11月, 26歳時より射精障害が出現し, 2006年2

月に近医①を受診した。受診時フリーテストステロンが0.5 pg/ml 未満であったため, テストステロン筋肉注射を125 mg/3 week にて施行された。12週間のホルモン療法施行にて射精障害は軽快し一度終診となった。2006年2月に結婚し2007年3月不妊を主訴に近医②を受診した。各種ホルモン検査でフリーテストステロン0.8 pg/ml, テストステロン0.72 ng/ml, 血清LH 0.10 mIU/ml 未満, 血清FSH 0.29 mIU/ml と低テストステロン・低ゴナドトロピン血症を認め, また精液検査では精液量1.5 ml, 精子数0と無精子症を認めた。4月に行ったMRIでは視床下部・下垂体異常は認められなかった。低ゴナドトロピン血症による性腺機能不全が疑われ4月より週2回の下垂体性腺刺激ホルモン (human menopausal gonadotropin, hMG) 150 IU 投与を3週間施行されたが, 精液所見に変化がなく, 体調不良を自覚したため5月よりテストステロン筋肉注射療法に変更となった。2007年8月不妊症・無精子症の精査希望にて当院を受診となった。
初診時現症・検査所見 : 外陰部所見・発毛異常なし

精巣容量—右 9 ml, 左 12 ml

精液検査—精液量 6 ml, 精子数 0

末梢血液—WBC 6,800/ μ l, RBC 464×10^4 / μ l, Hb 14.6 g/dl, Plt 24.8×10^4 / μ l

生化学検査—AST 14 IU/l, ALT 12 IU/l, BUN 11 mg/dl, Cr 0.84 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 102 mEq/l, LDH 171 IU/l, ALP 158 IU/l

ホルモン検査—血清テストステロン 0.94 ng/ml (正常2.25~10.4), LH 0.1 mIU/ml (正常0.8~5.7), FSH 0.1 mIU/ml (正常2.0~8.3), TSH 1.58 μ IU/ml (正常0.63~3.89), 遊離 T4 0.82 ng/dl (正常0.85~1.61), プロラクチン 25.3 ng/ml (正常3.6~12.8), ACTH 55.5 pg/ml (正常7.4~55.7)

経過: LH-RH テストにて反応性なく, 視床下部/下垂体障害型 MHH が疑われた。また前医で施行の MRI にて下垂体異常はなく, 特発性 MHH が疑われた。9 月より hCG2000U-2 回/week にて投与開始。11 月より r-FSH 150 IU-2回/week にて追加投与が開始された。治療開始後の各種ホルモン・精液所見を図に示す (Fig. 1)。2008年 2 月に妊娠が判明したためゴナドトロピン補充療法は終了となった。その後無事出産に至った。以降, テストステロン補充療法を 1 回/月で継続した。同年 3 月の精液検査では精液量 3.3 ml, 精子数 6.9×10^6 /ml, 運動率 71.9%, ホルモン検査では血清テストステロン 7.71 ng/ml と著大な改善が認められた。また, 同年 10 月よりクロミフェン (50 mg) 1 T/日の内服治療を 1 カ月間行ったが, LH/FSH の上昇は認められなかった。

考 察

二次性徴を通常通り迎えた成人に発症する特発性 MHH は 1997 年 Nachtigal らの報告以降 16 症例のみである¹⁻⁴⁾。自検例を含めた 17 例の比較を表に示す (Table 1)。後天性 MHH の原因としては視床下部・下垂体部分の外傷・腫瘍によるものがほとんどである⁵⁾。視床下部障害に関しては, 精神的ストレス, 低

栄養や肥満などの栄養障害が GnRH 分泌不全の原因となるという報告⁶⁾もある。また, DAX-1 遺伝子の変異により後天性自己免疫による低ゴナドトロピン血症を起こす可能性がある⁷⁾と示唆する報告⁷⁾もあるが後天性特発性 MHH の明らかな原因は不明である。過去の報告例中 GnRH に不応であり下垂体障害が疑われる症例は 2 例ある。Nachtigal の報告症例¹⁾では LH-RH テストで低反応であり, また長期 GnRH 療法にも反応が認められなかったことから下垂体機能不全の可能性が考えられる。Suzuki の報告症例³⁾では 3 度にわたる LH-RH テストにも反応なくやはり下垂体機能不全が疑われる。自験例でも, LH-RH テストでの反応はみられなかったが, 射精障害の発症から LH-RH テスト施行まで約 2 年の時間が経過している。まず視床下部障害を発症し, 長期の GnRH 分泌低下により下垂体の反応性の低下が起こってしまった, という可能性も考えられる。また, 本症例ではクロミフェン投与による反応性を認めなかったことも視床下部/下垂体性障害が起こっていた可能性を示唆している。

MHH に対しての治療法としては GnRH 療法, hCG/hMG 療法が主流であった。GnRH 療法に関しては視床下部障害に有効とされるが, GnRH 分泌のパルスパターンを再現するために携帯注入ポンプを用いた持続投与が必要となり日常生活への影響が問題となる。hCG/hMG 療法は視床下部・下垂体障害に有効であり, 皮下注射で施行できる面が利点となる。しかし, hMG は FSH のほかに LH を含有していることから, 投与量の調整に正確さを欠き, 一定量の hMG を用いた場合にも臨床成績報告に差異がみられる。1999 年以降, 欧米において r-FSH の使用が開始され, その有効性と安全性, 特に長期使用でも抗体産生の可能性が低いことが報告されている⁸⁾。本邦でも hCG/r-FSH の併用療法に関して第Ⅲ相多施設オープン試験が行われその安全性・有効性が確認され, 2006 年より r-FSH の使用が認可された⁹⁾。本症例では後天性 MHH に対する不妊症治療として, hCG/r-FSH 併

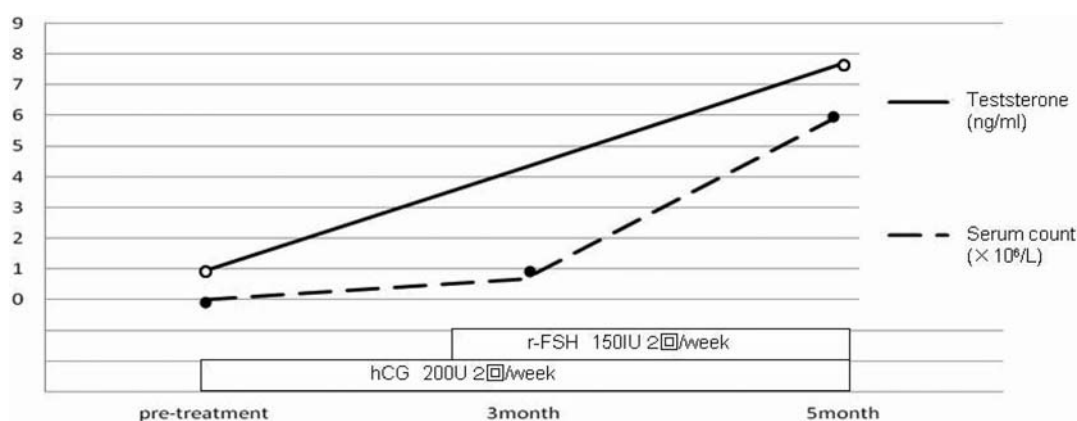


Fig. 1. Change of serum testosterone, LH, FSH, and sperm count after therapy.

Table 1. 17 cases of adult-onset idiopathic MHH

年齢	主訴	GnRH の 反応性	治療法	報告者
33	不妊	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
27	不妊	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
38	性欲 低下	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
29	不妊	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
28	不妊	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
31	性欲 低下	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
29	勃起 不全	あり	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
57	性欲 低下	なし	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
35	性欲 低下	不明	テストステロン療 法	Naghtigall LB, et al.
47	不妊	不明	GnRH 療法	Naghtigall LB, et al.
37	勃起 不全	あり	GnRH 療法	Kobayashi T, et al.
25	勃起 不全	なし	不明	Suzuki F, et al.
31	不妊	あり	クロミフェン療法	Scott J, et al.
30	不妊	あり	クロミフェン療法	Scott J, et al.
28	不妊	あり	クロミフェン療法	Scott J, et al.
40	不妊	あり	r-FSH+hCG	Scott J, et al.
28	不妊	なし	r-FSH+hCG	自検例

用療法を行い、その有用性が確認された。Scott らは、後天性特発性 MHH 患者の中にクロミフェン療法が有効である症例が少なからずあることを報告している⁴⁾。また、MHH が自然寛解し、ゴナドトロピン値が正常化する症例が存在するとの報告もある¹⁰⁾。本症例でも、クロミフェンがゴナドトロピン産生を促進する効果を期待し、1カ月のクロミフェン内服療法を行った。しかし、FSH・LH の上昇は認められなかった。クロミフェン療法は内服で加療を行うことができるという簡便性があり、さらなる使用症例の積み重ねが待たれる。

後天性特発性 MHH の過去の報告例は17例であるが、Naghtigall の報告では10例の症例報告を行っていることもあり、実際にはけっして稀な病態ではない可能性がある。治療が著効する疾患であり、ED や不妊患者の診療においては、鑑別診断の1つとして念頭に置いておくことも大切であると考えられた。

結 語

後天性特発性 MHH による男性不妊症で hCG/r-FSH 治療にて 妊孕性を得られた 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

参 考 文 献

- 1) Naghtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, et al.: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* **336**: 410-415, 1997
- 2) Kobayashi T, Okuno H, Nishiyama H, et al.: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism presented with erectile and ejaculatory disorder. *Int J Urol* **9**: 604-604, 2002
- 3) Suzuki F, Shimizu C, Uematsu M, et al.: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism due to isolated pituitary gonadotropin deficiency. *Int Med* **43**: 571-574, 2004
- 4) Scott J, Whitten MD, Ajay K, et al.: Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* **86**: 1664-1667, 2006
- 5) Imamoto T, Suzuki H, Ichikawa T, et al.: Male infertility. *Nippon Rinsho* **64**: 243-247, 2006
- 6) Yen SS: Female hypogonadotropic hypogonadism: hypothalamic amenorrhea syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **22**: 29-58, 1993
- 7) Barkan AL, Kelch RP and Marshall JC: Isolated gonadotrope failure in the polyglandular autoimmune syndrome. *N Engl J Med* **312**: 1535-1540, 1985
- 8) Liu PY, Turner L, Rushford D, et al.: Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Hum Reprod* **14**: 1540-1545, 1999
- 9) 岡田 弘, Japanese Male Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group, ほか: 無精子であることを確認した低ゴナドトロピン性男子精腺機能低下症患者における精子形成誘導を目的とした遺伝子組み換え型ヒト卵胞刺激ホルモン (r-hFSF) と胎盤性性腺刺激ホルモン (hCG) 併用療法の臨床的検討. *ホルモンと臨* **54**: 725-732, 2006
- 10) Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al.: Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* **357**: 929-932, 2007

(Received on November 19, 2008)

(Accepted on February 19, 2009)