

ホルモン補充療法に伴う前立腺の容積変化を観察しえた 低ゴナドトロピン型性腺機能低下症の1例

名古屋泌尿器科病院 (院長: 小島宗門)

平山 きふ, 岡田 晃一, 兼光 紀幸, 小島 宗門

丸善ビルクリニック (院長: 早瀬喜正)

早瀬 喜正

A CASE REPORT OF IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM WITH PARTICULAR REFERENCE TO MONITORING OF PROSTATE VOLUME

Kifu HIRAYAMA, Koichi OKADA, Noriyuki KANEMITSU and Munekado KOJIMA

From the Department of Urology, Nagoya Urology Hospital

Yosimasa HAYASE

From Maruzen Clinic

A 23-year-old man visited our hospital, complaining of a lack of secondary sexual characteristics. Based on both clinical and endocrinological examinations, he was diagnosed as suffering from idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). With human chorionic gonadotropin (hCG)/human menopausal gonadotropin (hMG) replacement therapy, clinical symptoms and serum testosterone levels improved to normal ranges. Interestingly, prostate volume as measured by transrectal ultrasonography increased considerably from 3.6 ml before treatment to 20.2 ml after treatment.

The monitoring of prostate volume might be a parameter useful for evaluating the treatment effect of hCG/hMG replacement therapy in IHH.

(Acta Urol. Jpn. 50: 501-504, 2004)

Key words: Hypogonadotropic hypogonadism, Transrectal ultrasonography, Prostate

緒 言

性腺機能低下症は、比較的稀な疾患である。今回私たちは、経直腸の超音波断層法 (以下 TRUS と略す) を用いて、ホルモン補充療法に伴う前立腺の形態学的変化をモニターしえた1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 23歳 (初診時), 男性

主訴: 第2次性徴の欠如

家族歴: 男2人兄弟の第1子, 第2子は発育正常

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1996年2月27日, 声変わりがしないなどの第2次性徴の欠如にて当院を受診した。

初診時現症: 陰毛は認めず, 精巣は両側共に強く萎縮していた。直腸内指診では, 前立腺は触知できなかった。身長 159 cm, 体重 50 kg とやや小柄であった。

一般検査成績: 染色体検査では, 46, XY と正常男性型であった。一般血液検査には, 特記すべきことはなかった。TRUS (椅子式探触子, Aloka 社製 SSD-2000) にて測定した前立腺容積は 3.6 ml で, 前立腺は著しく委縮していた (Fig. 1A)。頭部MRIでは, 下垂体に異常を認めなかった。

内分泌学的検査成績: 血清テストステロンは 16 ng/dl (正常 300~1,050 ng/dl), LH も 0.7 mIU/ml (正常 1.1~8.8 mIU/ml) と低値で, FSH 2.1 mIU/ml (1.8~13.6 mIU/ml) は正常下限であった。LH-RH テスト, GRF テストを施行したが, LH, FSH の反応は不良であった。Human chorionic gonadotropin (以下 hCG と略す) 負荷 (3000単位 3日間投与) にて, テストステロンは 323 ng/dl と正常値にまで上昇した。アリナミンテストにて, 嗅覚に異常を認めなかった。以上の結果から, 低ゴナドトロピン型性腺機能低下症と診断した。

治療経過: 1996年4月から, hCG (5,000単位)/human menopausal gonadotropin (150単位, 以下

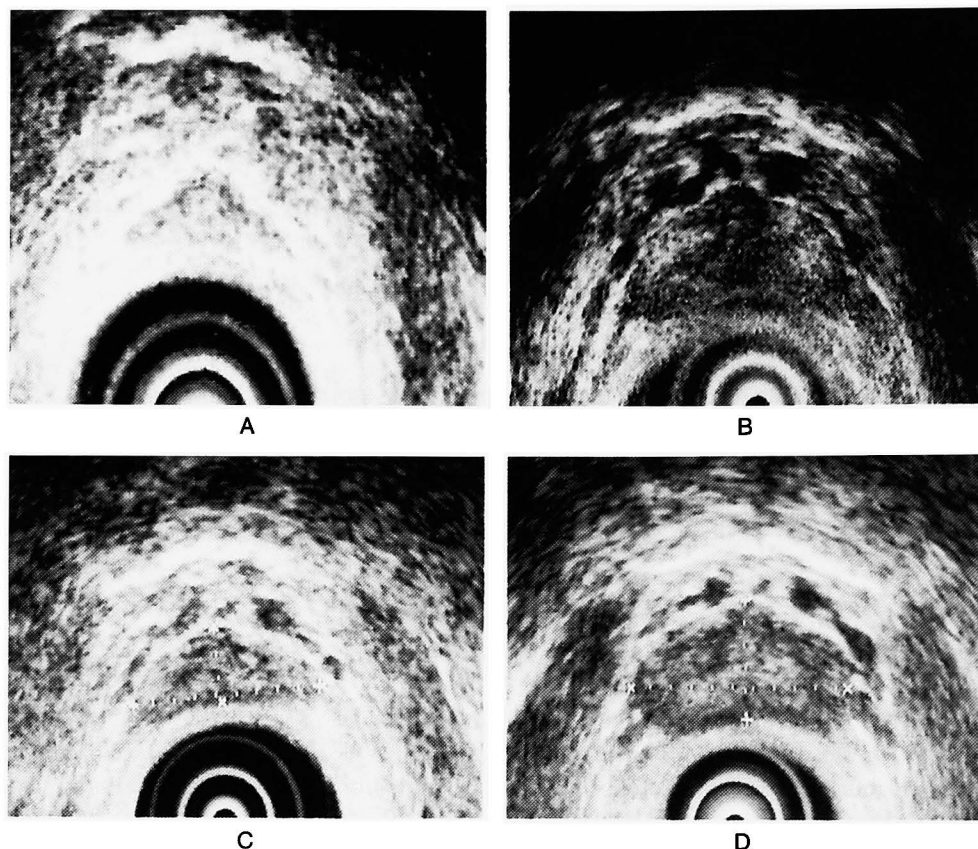


Fig. 1. Transrectal ultrasonograms of the prostate showing dynamic changes associated with hCG/hMG replacement therapy. A: before treatment (February, 1996), B: during treatment (November, 1997), C: before re-treatment (September, 2000), D: at present (January, 2003).

hMG と略す) による補充療法を開始し、3カ月後には陰毛 ヒゲの出現、声変わりといった第2次性徴の出現を認めた。また、テストステロン、精子数にも、臨床症状に一致して改善がみられた。前立腺容積については、補充療法開始4カ月後の時点で最初に測定した前立腺容積が8.8 ml と明らかに増大していた (Fig. 2)。

治療開始当初は、週3回の筋肉注射を指導したが、

患者の都合などにより、投薬頻度は次第に減少していき、1999年7月から2000年9月までの1年2カ月間は、来院歴なく hCG/hMG 補充療法は中断されていた。治療中断後にはテストステロンは7 ng/dl と治療前の状態にまで減少し、精液検査でも精子は認められなかった。しかし、hCG/hMG 補充療法の再開によりテストステロン、精子数は、それぞれ772 ng/dl, $38 \times 10^6/\text{ml}$ にまで改善した (Fig. 2)。また精巣も大

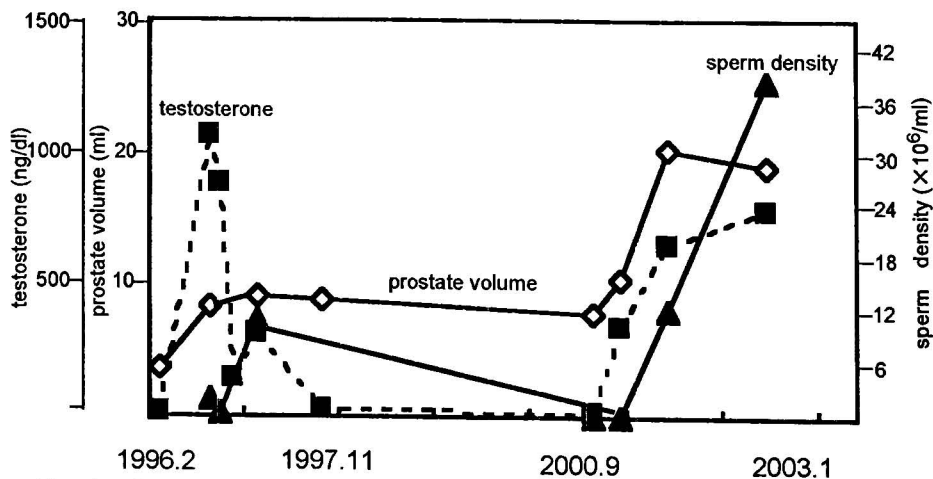


Fig. 2. Sequential changes in serum testosterone level, sperm density and prostate volume associated with hCG/hMG replacement therapy.

きくなり、超音波断層法で計測した精巣容積は、右 7.7 ml, 左 6.2 ml であった。

Fig. 1 は、hCG/hMG 補充療法に伴う前立腺超音波断層像の変化を示したものである。初診時の前立腺容積は 3.6 ml であったが、hCG/hMG 補充療法により前立腺容積は 9.1 ml まで増大した。1 年 2 カ月の休薬後、前立腺容積は 7.8 ml まで減少したが、治療再開により、最近では 20 ml 前後にまで増大している。

なお患者は、2002 年 7 月に結婚し、8 月には配偶者が妊娠し、2003 年 4 月に第 1 子が誕生した。

考 察

低ゴナドトロピン型性腺機能低下症に対しては hCG/hMG 補充療法が一般的に施行されており、良好な治療成績が報告されている¹⁻³⁾。自験例も同補充療法により、副作用の発現もなく、臨床症状および検査所見の改善がみられた。さらに、妊孕性の獲得といった最も望ましい治療効果が得られた。

低ゴナドトロピン型性腺機能低下症の治療効果判定には、一般に血中テストステロンの測定、精液検査、精巣容積の測定などが行われている。今回私たちはこれらに加え、前立腺容積を経時的に測定し、その変化についても検討した。その結果、前立腺容積が血中テストステロンの変動に連動するように、ダイナミックな変化を示すことを観察することができた。このことは、前立腺の病態生理やホルモン依存性を考えるうえで有意義であると思われるので、今回報告した。

前立腺は男性ホルモン依存性臓器の 1 つであり、その機能のみならず形態学的にもテストステロンの強い影響下にある。森は TRUS を用いて正常男性の前立腺容積の変化について詳細に報告している⁴⁾。それによれば、前立腺容積はテストステロンの上昇する思春期に大きく増大し、21~25 歳の年齢区分で最高値 (18.0 ± 2.6 ml) に達し、56 歳以降減少をはじめ、この傾向は 66 歳を過ぎるとさらに進行するとされている。このように前立腺がテストステロンの影響を受け、その容積が変化しうることから、性腺機能低下症においても前立腺容積に大きな変化がみられることになる。

Behre ら⁵⁾は、無治療の性腺機能低下症 47 例の前立腺容積は平均 12.2 ml で、年齢をマッチさせた正常対照の平均 22.9 ml に比べ有意に低値であったと述べている。さらに興味深いのは、少なくとも 6 カ月間のテストステロン補充療法を行った 78 例における前立腺容積は平均 21.3 ml で、正常対照と違いは認められなかったことである。このことは、性腺機能低下症では前立腺は萎縮しているものの、テストステロンの回復により前立腺もまた正常レベルにまで回復しう

ことを示している。

前立腺のテストステロン依存性は、前立腺肥大症^{6,7)}や前立腺癌⁸⁾においても確認されている。Gabrilove ら⁶⁾は、LHRH アナログの投与により、4 カ月で 40%、6 カ月で 46% の前立腺容積の縮小が認められたと報告している。また、LHRH アナログにより治療前の前立腺容積の 75.8% にまで縮小した肥大前立腺が、治療中止により前値の 99% にまで回復したとも報告されている⁷⁾。前立腺癌では、LHRH アナログの投与により、約半数の症例で初期のテストステロンの一過性上昇に同期して前立腺容積が増大し、その後テストステロンが去勢レベルにまで低下することにより、前立腺容積は縮小すると報告されている⁸⁾。

低ゴナドトロピン型性腺機能低下症での前立腺容積の変化についても報告がみられる。Ozata ら⁹⁾は、低ゴナドトロピン型性腺機能低下症の患者 13 例に対し hCG/hMG を投与し、治療前後での前立腺容積の変化を検討している。hCG/hMG 療法により前立腺容積は、治療前の 3.8 ± 2.4 ml から治療 3 カ月後には 6.3 ± 2.7 ml へ有意に増大していた ($p < 0.005$)。LHRH のパルス療法で治療した例も報告されており、前立腺容積は治療前の平均 7.8 ml から治療 90 日後には平均 12.7 ml に、180 日後には平均 14.7 ml にまで増大していた¹⁰⁾。これらのことから、低ゴナドトロピン型性腺機能低下症においても、hCG/hMG の投与にて前立腺の回復が期待できることになる。

自験例においても、前立腺容積の変化と血中テストステロン値との間には強い相関が認められた。治療当初にみられた前立腺容積の増大傾向が治療中断により失われ、治療再開により前立腺容積が再び増大した事実は、治療の継続性の重要性を示唆していると同時に、前立腺がテストステロンレベルに同期してダイナミックに変化しうることを証明している。

自験例で興味深いのは、23 歳という年齢にも関わらず、前立腺がテストステロンに敏感に反応したことである。自験例では治療前には 3.6 ml と萎縮していた前立腺が、治療により 20 ml 前後にまで増大していた。これは前述の森⁴⁾による 21~25 歳および 26~30 歳の平均前立腺容積 18.0 ± 2.6 、 16.5 ± 2.8 ml に匹敵する値であった。このことは、前立腺は思春期以降であっても、適切なホルモン補充によりその大きさが正常化しうることを示している。

さらに自験例では、hCG/hMG 補充療法の中断により血中テストステロンが治療前の状態にまで減少したにもかかわらず、前立腺容積には大きな変化は認められなかった。その理由は不明なものの、ホルモン補充療法により一旦増大した前立腺は、治療中断によりテストステロンが減少しても、形態学的な変化を生じるまでにはある程度の時間を要するものと推測され

る。

自験例では hCG/hMG 補充療法により、臨床症状の改善に加え妊孕性の獲得という理想的な治療効果が得られた。このような治療成績に前立腺自体の良好な反応が関与している可能性も推測される。したがって、TRUS による前立腺容積の経時的測定は、低ゴナドトロピン型性腺機能低下症に対する hCG-hMG 補充療法の治療効果を判定する 1 つの指標になる可能性も考えられる。

結 語

治療経過中の前立腺容積の経時的变化を観察しえた、低ゴナドトロピン型性腺機能低下症の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。前立腺容積は、hCG/hMG 補充療法の治療効果を判定する 1 つの指標になりうると考えられた。

この論文の要旨は、第218回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

文 献

- 1) 奥山明彦, 園田孝夫, 水谷修太郎: 男子不妊症の治療経験. 第2報: HCG, HMG 各剤の投与量と妊孕後の予後について. 泌尿紀要 **27**: 355-359, 1981
- 2) 古川雅人, 大橋輝久, 大橋洋三, ほか: Hypogonadotropic hypogonadism に対する HCG-HMG 療法. 西日泌尿 **49**: 1321-1326, 1987
- 3) 池本 庸, 町田豊平, 小寺重行, ほか: 低ゴナドトロピン型性腺機能不全症の臨床的観察. 臨泌 **41**: 313-318, 1987
- 4) 森 康行: 正常前立腺の超音波計測. 日泌尿会誌 **73**: 767-781, 1982
- 5) Behre HM, Bohmeyer J and Nieschlag E: Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal control. Clin Endocrinol **40**: 341-349, 1994
- 6) Gabrilove JL, Levine AC, Kirschenbaum A, et al.: Effect of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analog (Leuprolide) therapy on prostatic size and symptoms in 15 men with prostatic hypertrophy. J Clin Endocrinol Metab **69**: 629-632, 1989
- 7) Peters CA and Walsh PC: The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med **317**: 599-604, 1987
- 8) Kojima M, Watanabe H, Ohe H, et al.: Kinetic evaluation of the effect of LHRH analog on prostatic cancer using transrectal ultrasonotomography. Prostate **10**: 11-17, 1987
- 9) Ozata M, Bulur M, Beyhan Z, et al.: Effects of gonadotropin and testosterone treatments on prostate volume and serum prostate specific antigen levels in male hypogonadism. Endocr J **44**: 719-724, 1997
- 10) Canale D, Mais V, Turchi P, et al.: Ultrasound monitoring of testis and prostate maturation in hypogonadotropic hypogonadic males during gonadotropin-releasing hormone treatment. Fertil Steril **53**: 537-540, 1990

(Received on December 25, 2003)
(Accepted on March 27, 2004)