

8年間 HCG, HMG 治療を続け ICSI にて挙児をえた 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1例

天野 俊康¹, 今尾 哲也¹, 竹前 克朗¹

水沢 弘哉², 三浦 秀輔³

¹長野赤十字病院泌尿器科, ²国立病院機構長野病院泌尿器科

³三浦産婦人科

FULL-TERM DELIVERY FOLLOWING INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION IN A CASE OF MALE HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM AFTER 8-YEAR TREATMENT WITH HCG AND HMG

Toshiyasu AMANO¹, Tetsuya IMAO¹, Katsuro TAKEMAE¹,

Hiroya MIZUSAWA² and Hideho MIURA³

¹The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital

²The Department of Urology, Nagano National Hospital

³The Miura Gynecological Clinic

A 19-year-old male, who had undergone bilateral orchiopexy at 5 years of age in the Department of Pediatric Surgery, was referred to our clinic presenting with bilateral small testes. Bilateral testis volume was 4 ml involving a small penis and scant pubic hair per Tanner Stage 2. Serum luteinizing hormone, folliclestimulating hormone and testosterone levels were low. Results of hormonal loading tests, including luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and human chorionic gonadotropin (HCG), were positive. Brain computed tomographic scan revealed no abnormal findings. The diagnosis of male hypogonadotropic hypogonadism was rendered based on these data. Administration of LH-RH for 1 year was ineffective. Subsequently, HCG and human menopausal gonadotropin (HMG) treatments were initiated. The symptoms of male insufficiency improved; moreover, sperm formation was apparent following HCG and HMG treatments. The patient has received HCG and HMG injections for eight years; furthermore, his wife delivered a boy consequent to the first intracytoplasmic sperm injection.

(Hinyokika Kiyo 54: 313-316, 2008)

Key words: HCG and HMG treatment, Male hypogonadotropic hypogonadism, ICSI

緒 言 症 例

性腺機能低下症は、視床下部-下垂体の異常による黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の分泌低下より生じる低ゴナドトロピン性と、精巣自体に異常のある高ゴナドトロピン性に分けられる。性腺機能低下症の治療は、男性徴候不全の改善と不妊症に対するものであり、性腺機能低下症の原因や患者自身の希望、年齢、生活環境などを考慮し、長期的に継続できるような配慮が必要である。今回われわれは、長期間に渡りヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (HCG) + ヒト閉経期性腺刺激ホルモン (HMG) 治療を行い、卵細胞質内精子注入法 (intracytoplasmic sperm injection; ICSI) にて挙児をえた男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (Male hypogonadotropic hypogonadism: MHH) 1例を経験したので報告する。

患者: 19歳, 男性
主訴: 精巣の発育不良
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 5歳時, 当院小児外科において両側停留精巣に対し, 精巣固定術。
現病歴: 19歳となり大学通学中であるが, 精巣の発育不良を主訴に当院小児外科を再来したところ, 性腺機能低下症を疑われ当科紹介となった。
初診時現症: 身長 180 cm, 体重 60 kg, 臭覚異常はなかった。精巣は小指頭大で両側とも 4 ml であり, 陰茎も小さく, 陰毛もまばらで Tanner 分類 2 であった。性機能に関しては, 勃起はあるものの, 射精はなかった。
検査成績: 一般採血および検尿では, ALP が 425 IU/l と高値であった以外は, 特に異常は認められな

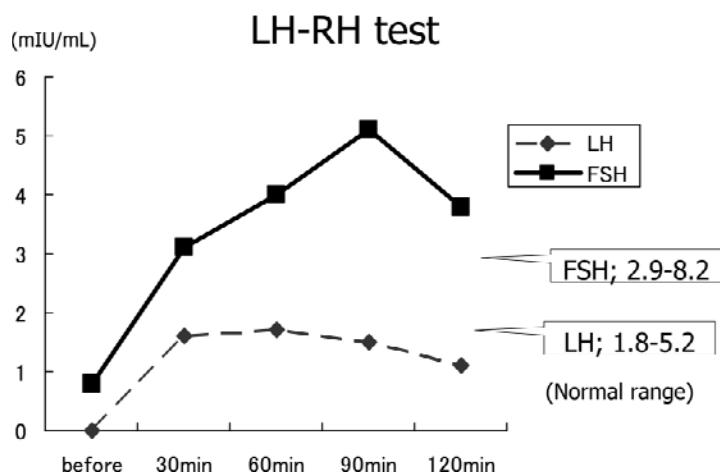


Fig. 1. The results of LH-RH test. The serum LH and FSH levels were elevated after administration of 0.1 mg LH-RH.

かった。ホルモン採血において、LH <0.5 mIU/ml, FSH 1.2 IU/ml, 総テストステロン 0.01 ng/ml, プロラクチン 3.6 ng/ml と LH, FSH および総テストステロンが異常低値を示した。染色体検査では 46XY と正常であった。

ホルモン負荷テストでは、黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH) テストに対して、LH-RH 0.1 mg 投与後、LH は検出感度以下が正常下限～やや低値に、FSH は正常値にまで上昇が認められた (Fig. 1)。また、HCG テストにおいては、血中テストステロンの上昇が認められた。またトルコ鞍撮影、頭部 CT においては、異常は認められなかった。

経過：以上の検査結果などより、視床下部性の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断された。

そこで20歳時より、LH-RH のポンプ式持続皮下注射による治療を開始した。本疾患、その治療法と目的などに対し十分理解され、皮下注射の手技やポンプの使用法も習熟できたため、まったくトラブルなく継続可能であった。しかしながら、1年間 LH-RH 療法を継続するも、外見的にも、男性機能面からも明らかな

変化はなく、内分泌学的にも LH 1.2 mIU/ml, FSH 2.6 mIU/ml, 総テストステロン 0.13 ng/ml, プロラクチン 4.1 ng/ml とテストステロン値の上昇は認められなかった。

LH-RH 療法が無効であったため、21歳時より週2回の HCG+HMG (ヒュメゴン150単位+ゴナドトロピン3,000単位) 療法に切り替えた。HCG+HMG 療法開始4カ月後に、陰毛の増加、精巣および陰茎の増大、にきび、声が低くなる、少量ながら射精可能となるなどの変化が認められた。内分泌学的にも、総テストステロン値は 2.75 ng/ml と正常値を示した。さらに1年4カ月後の精液検査では、精液量 0.5 ml, 精子数 0.7×10^6 /ml, 運動率43%と精子の出現を認めた。

大学生時代は講義の合間に自宅近くの病院にて週2回の HCG+HMG 療法を続けた。社会人となって時間的余裕が取れなくなってからも、同病院の救急外来に依頼して治療を継続した。

26歳時に結婚したが、週2回の HCG+HMG 療法は継続していた。この時点での精巣容積は左右とも9

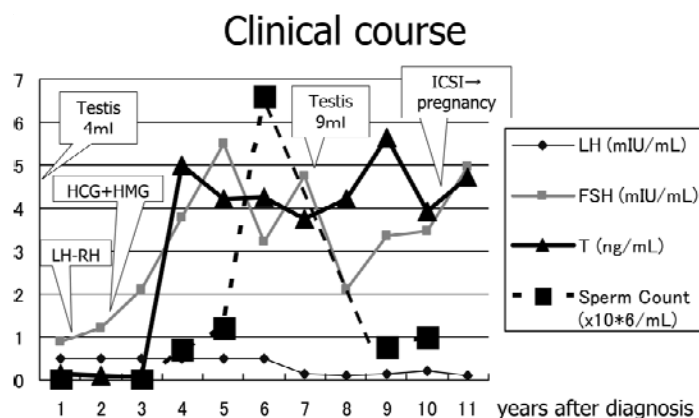


Fig. 2. Clinical course of MHH patient. The results of hormonal levels and seminal analysis were improved after HCG and HMG treatments.

mlであった。

28歳時に挙児の希望があるも、この時点での精液所見は、精液量 3.3 ml, pH 7.4, 精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 運動率 11%, 奇形率 74% であった。自然妊娠は難しいと考えられ、近医産婦人科を紹介し、射出精液を利用した ICSI を施行したところ、1 回目で妊娠に成功し、自然分娩にて男児をえた。

現在も第 2 子の希望があり、週 2 回の HCG + HMG 療法を継続中であるが、今後、皮下で自己注射可能である、HCG + 遺伝子組替えヒト FSH に変更する予定である。

本症例の主な臨床経過を Fig. 2 に示す。なお、本報告にあたり、個人が特定されないことを条件として、ご本人の承諾を得ている。

考 察

性腺機能低下症は、高ゴナドトロピン性と低ゴナドトロピン性に大別され、男性ホルモン不全徴候と造精機能障害に対する治療法が行われる¹⁾。精巣機能自体に障害のある高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の代表的疾患は Klinefelter 症候群であり、その治療法は男性徴候不全に対する男性ホルモン補充療法が中心であった^{1,2)}。しかしながら、以前は造精機能障害に対しては有効な治療法はないとされていたが、近年の補助的生殖技術 (ART) の進歩により、Klinefelter 症候群患者において精巣内精子回収法 (testicular sperm extraction; TESE) にて精子が得られ、ICSI などにて挙児が可能となってきている^{3,4)}。

一方、男性低ゴナドトロピン性 (MHH) は、下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫などの腫瘍性疾患や、Kallman 症候群、特発性などがあり、その障害部位や治療の目的に応じて治療法が選択される¹⁾。MHH であっても、挙児の希望なく、男性徴候不全のみの治療を希望する場合は、2 ~ 4 週毎のテストステロン注射による治療や、最近のテストステロン軟膏⁵⁾による男性ホルモン補充療法が行われる。しかしながら、挙児希望がある場合、男性徴候不全の改善のみならず、造精機能にも配慮し、障害部位に応じた治療を行う必要がある。

本症例は、負荷テストの結果より、視床下部性の特発性 MHH と診断されたため、まず LH-RH のポンプ式持続皮下注射による治療を開始した。病状につき十分に理解され、手技的にもまったく問題なく 1 年間継続可能であったが、効果は認められなかった。LH-RH は日内変動を考慮したパルス投与を、最低でも 1 ~ 2 年間行うことによって、精巣容量が大きくなり、精子が出現するとされている⁶⁾。本症例において LH-RH 療法が有効でなかった原因として、間欠的にパルス投与可能なポンプはかなり高価であり、持続投与用

のポンプを使用せざるをえなかったのが一因ではないかと推察している。

1 年間の LH-RH 療法が効果なく、週 2 回の HCG + HMG 治療に切り替えたところ、本症例では治療 4 カ月の時点で、男性徴候不全の改善、射精の出現、血中テストステロン値が正常化し、1 年 4 カ月後に、精液内の精子が確認された。HCG + HMG または LH-RH による治療では、なかには 46 カ月かかるケースもあるものの、治療後平均 7 ~ 10 カ月で妊娠可能との報告⁷⁾があり、MHH の妊孕性に対する治療効果は比較的良好と考えられる。Miyagawa らは、30 年間にわたる検討結果より、長期の HCG + HMG 治療において、精巣容量が 4 ml 未満では精子出現率は 36% であるが、4 ml 以上では 71% であったと報告している⁸⁾。本症例では、当初の精巣は 4 ml と小さく、射出精液中に精子は出現したものの、精巣容量は 9 ml までの回復に留まっていた。両側精巣固定術の時期が 5 歳時と遅い点や、また精巣自体にも元々多少は障害のあった可能性も考えられ、精子数の回復が十分でなく、自然妊娠が無理で ICSI が必要となったものと思われた。MHH でも精巣自体の機能を推察する上で、精巣容積は重要な要因と考えられた。

今回の症例のように、MHH に対する HCG + HMG などのホルモン療法後においても乏精子症のままで自然妊娠が困難な場合、ICSI にて妊娠の可能性が高くなり⁹⁾、またホルモン療法後に無精子症のままで 73% で TESE にて精子回収でき、ICSI が可能であったとの報告もある¹⁰⁾。このように、MHH における男性不妊治療は、性腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン) などを中心としたホルモン治療を原則として行いながら、自然妊娠が不可であれば、精液所見に応じて積極的に ART を併用していくことが推奨されるものと考えられた。

本症例では、近々第 2 子の希望もあるため、HCG + HMG 療法を継続中であるが、一旦精子形成がえられた場合、その維持には HCG のみでも可能との報告がある¹¹⁾。また、ゴナドトロピンによる治療を思春期以後の発症例¹²⁾や、40 歳代から開始しても¹³⁾、精子形成が十分期待できるとされている。以上のことから、精子形成成功後の維持は、HCG のみで問題なし、あるいは挙児希望時のみゴナドトロピンによる治療を行い通常は男性ホルモンで男性徴候不全をコントロールすることでもよいのかもしれない。本症例の場合、はじめに診断のついた時点で十分な説明をしたところ、障害部位に応じた低ゴナドトロピンの治療を進めていくこととしたため、LH-RH、その後 HCG + HMG による治療を継続してきた。しかしながら、診断当初は男性徴候不全をまず治療するため、通院の煩雑さや費用の面からもテストステロン注射による加療

を行い、その後の治療経過の中で、挙児希望の際に HCG+HMG 治療を行うという選択肢もあったと思われる。

これまでのゴナドトロピン療法は、筋肉注射のため、週2～3回の通院が必要で、相当の患者負担を強いられていた。2006年に皮下注射による胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) と遺伝子組換えヒト FSH (rhFSH) が本邦で認められ、これらの薬剤の自己注射が可能となった。これらの有効性は、無精子症の MHH に対し、88.9%で精子濃度が $1.5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上になり、注射部位局所にも重篤な副作用はなく、有効かつ安全な治療法とされている¹⁴⁾。さらにこの皮下注射による HCG+rhFSH 療法は有効性のみではなく、遺伝子組換え型であるために莢雑蛋白を含まず、同じ力価で安定供給可能であり、MHH に対する保険適用もあり、在宅自己注射可能といった種々のメリットがある¹⁵⁾。これまでの経緯からも本症例は自己注射への移行にはまず問題ないと考えられ、今後皮下注射による HCG+rhFSH 療法への切り替えを検討中である。

最後に本症例の際立った特徴として、1年間の LH-RH 療法が無効であったが、さらにその後8年以上にわたり、週2回の HCG+HMG 療法が継続されたことである。治療継続にて挙児がえられ、患者自身も非常に満足されて、第2子も強く希望されている。このように8年以上の間、治療が途切れることなく継続できた要因は、何ととっても患者自身の強い意志によるものであるが、それに答えるべく診療時間の配慮や精神的な面も含めた医療側のサポートをしていくことが、われわれの重要な責務であると思われた。

結 語

8年間にわたり HCG+HMG 療法が継続可能で、ICSI にて挙児をえた MHH の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、2007年度日本生殖医療学会中部支部学術集会において発表した。

文 献

- 1) 天野俊康, 徳永周二, 打林忠雄, ほか: 男性性腺機能低下症に対する治療法の検討. 日不妊会誌 **39**: 149-155, 1994
- 2) 天野俊康, 徳永周二, 打林忠雄, ほか: Klinefelter 症候群の臨床的検討. 日不妊会誌 **39**: 37-41, 1994
- 3) Schiff JD, Palermo GD, Weeck LL, et al.: Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter. J Clin Endocrinol Metab **90**: 6263-6267, 2005

- 4) Okada H, Goda K, Yamamoto Y, et al.: Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrom. Fertil Steril **84**: 1662-1664, 2005
- 5) 天野俊康, 竹前克朗, 馬場克幸, ほか: 健康男性における遊離型テストステロンの日内変動と男性ホルモン軟膏塗布後のプロファイル. 日性会誌 **20**: 13-18, 2005
- 6) Christiansen P and Skakkebaek NE: Pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Horm Res **57**: 32-36, 2002
- 7) Zitzmann M and Nieschlag E: Hormone substitution in male. Mol Cell Endocrinol **161**: 73-88, 2000
- 8) Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya T, et al.: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. J Urol **173**: 2072-2075, 2005
- 9) Zorn B, Pfeifer M, Virant-Klun I, et al.: Intracytoplasmic sperm injection as a complement to gonadotrophin treatment in infertile men with hypogonadotropic hypogonadism. Int J Androl **28**: 202-207, 2005
- 10) Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, et al.: ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotropin therapy. Hum Reprod **19**: 1558-1561, 2004
- 11) Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, et al.: Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. Eur J Endocrinol **147**: 617-624, 2002
- 12) Yong EL, Lee KO, Ng SC, et al.: Introduction of spermatogenesis in isolated hypogonadotropic hypogonadism with gonadotrophins and early intervention with intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod **12**: 1230-1232, 1997
- 13) Samli MM, Demirbas M and Guler C: Introduction of spermatogenesis in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with gonadotrophins in older men. Arch Androl **50**: 267-271, 2004
- 14) 岡田 弘, Japanese Male Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group: 無精子症であることを確認した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下者における精子形成誘導を目的とした遺伝子組換え型ヒト卵胞刺激ホルモン (r-hFSH) 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
- 15) 堀 尚明, 長谷川奉延: 下垂体・視床下部性性腺機能不全—hCG, hMG/rhFSH 療法—. 小児内科 **39**: 948-949, 2007

(Received on July 27, 2007)
(Accepted on October 15, 2007)