

トルコ鞍空洞症に伴った後天性低ゴナドトロピン性 性腺機能低下症の1例

谷口 久哲¹, 六車 光英², 日浦 義仁¹, 井上 貴昭¹
河 源¹, 木下 秀文¹, 松田 公志¹, 吉村 晋一³

¹関西医科大学泌尿器科学講座, ²済生会野江病院泌尿器科

³関西医大枚方病院脳神経外科

ACQUIRED MALE HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM (MHH) IN A PATIENT WITH EMPTY SELLA: A CASE REPORT

Hisanori TANIGUCHI¹, Koei MUGURUMA², Yoshito HIURA¹, Takaaki INOUE¹
Gen KAWA¹, Hidefumi KINOSHITA¹, Tadashi MATSUDA¹ and Shinichi YOSHIMURA³

¹The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

²The Department of Urology, Saiseikai Noe Hospital

³The Department of Neurosurgery, Kansai Medical University

A 40-year-old unmarried male was referred to our hospital with anejaculation. His secondary sex characteristics, sexual function and ejaculation were previously normal but for the last 5 years he found it impossible to ejaculate even though he could achieve an erection. His genital stage was Tanner V, and pubic hair stage was Tanner III. There were no varicoceles or chromosomal aberrations. His testis volume was 10 ml on the right side and 12 ml on the left. His hormonal data were luteinizing hormone (LH) 0.3 mIU/ml (normal: 2.2-8.4 mIU/ml), follicle stimulating hormone (FSH) 1.5 mIU/ml (1.8-12 mIU/ml), testosterone 0.05 ng/ml (2.01-7.5 ng/ml). A gonadotropin releasing hormone (GnRH) test and human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation test revealed low responses of LH, FSH and a normal response of testosterone. Magnetic resonance imaging of the head revealed slight depression of the diaphragma sellae, indicating an "empty sella". We diagnosed acquired hypogonadotropic-hypogonadism related empty sella. An hCG replacement therapy was introduced and after 3 months the patient's capacity to ejaculate was restored and testis volume was 14 ml on both sides. Six months after hormone replacement therapy, semen analysis revealed azoospermia. Then we added r-hFSH to his treatment and expect his sperm to reappear.

(Hinyokika Kiyo 54 : 791-793, 2008)

Key words : Empty sella, Hypogonadotropic hypogonadism

緒 言

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 (male hypogonadotropic-hypogonadism 以下 MHH) はおよそ10,000人に1人といわれる稀な疾患で男性不妊症の原因の約0.8%を占め, 後天性は約0.3%であるといわれている^{1,2)}。トルコ鞍空洞症 (empty sella) はくも膜下腔のトルコ鞍への陥入により下垂体が鞍底部に圧排され非薄化した状態を占めず概念で後天性 MHH の原因の1つである³⁾。今回われわれは empty sella に伴った後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 40歳, 未婚男性
主訴 : 射精障害

現病歴 : 生来健康。二次性徴, 性機能, 射精に関して異常は認めなかったが, 5年前から勃起はするものの射精障害 (射精感はあるが, 精液が出ない) を認め, 精査加療目的にて当科紹介となった。

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし

現症 : 身長 173 cm, 体重 75 kg。視野異常・嗅覚神経異常なし。外性器 : genital stage ; Tanner V 度, pubic hair stage ; Tanner III 度。精巣容積 ; 右 10 ml, 左 12 ml。精索静脈瘤認めず。直腸診で小さな前立腺を触知した。

初診時検査所見 : 血液一般, 生化学では異常を認めず, LH 0.3 mIU/ml (正常 2.2~8.4 mIU/ml), FSH 1.5 mIU/ml (1.8~12 mIU/ml), テストステロン 0.05 ng/ml 未満 (2.01~7.5 ng/ml) と低値を認めた。染色体異常は認めなかった。TRH, GRH, CRH 負荷試験は, TSH 基礎値4.35→30分後14.9 (μIU/ml),

PRL 基礎値5.2→30分後 20.8 (ng/ml), GH 基礎値 0.08→30分後 0.28 (mIU/ml), ACTH 基礎値17→60分後 97 (pg/ml), コルチゾール基礎値0.7→120分後 4.6 (μ g/ml) とTSH, PRL, GH の反応に異常なし. ACTH, コルチゾールの基礎値がやや低いものの正常反応を示した. GnRH 負荷試験で LH 120分後 1.3 mIU/ml, FSH 120分後 2.9 mIU/ml と低反応を示し

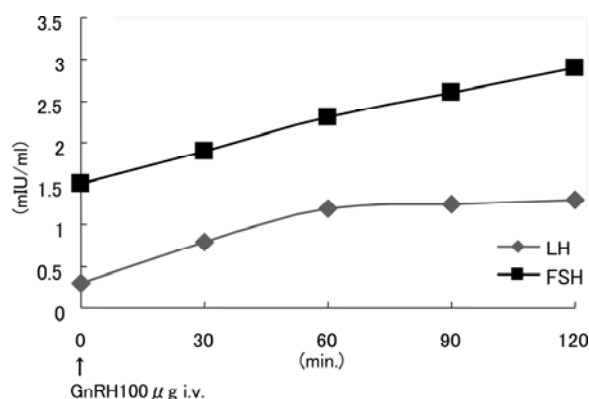


Fig. 1. A GnRH stimulation test showed low responses of LH and FSH.

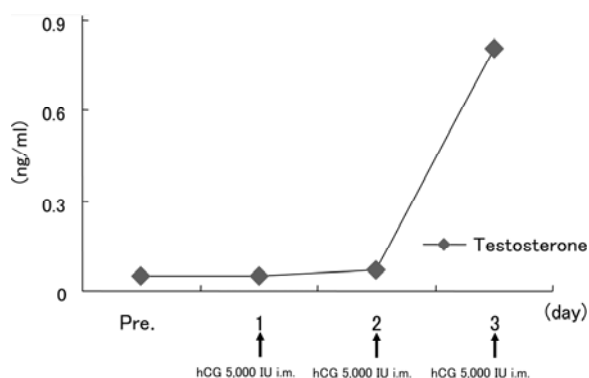


Fig. 2. An hCG stimulation test showed normal response of testosterone.



Fig. 3. T1 weighted magnetic resonance imaging of the head revealed that because of slight depression of the diaphragma sellae, pituitary gland is pressured at the bottom of the sella turcica, indicating an "empty sella".

た (Fig. 1). また, hCG 負荷試験 (hCG 5,000単位 3日間連続注射) でテストステロン値は 0.05 ng/ml から 0.81 ng/ml と反応を認めた (Fig. 2).

画像所見: 頭部 MRI (Fig. 3) にて下垂体に明らかな腫瘍は指摘されないものの, 正常と比較して, くも膜下腔のトルコ鞍内への陥入を認め下垂体が鞍底部に圧排され非薄化しており, トルコ鞍空洞症の所見であった.

二次性徴発現に問題がなかったこと, LH, FSH の基礎値が低く, GnRH 負荷で LH, FSH は低反応を示したこと, MRI でくも膜下腔がトルコ鞍に陥入し, 下垂体が鞍底部に圧排され非薄化した所見を認めたこと, hCG 負荷試験でテストステロンが反応したことから, トルコ鞍空洞症に伴った後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した.

hCG 自己皮下注 (5,000単位週 2回) で治療を開始したところ, 2カ月後に射精が出現. 6カ月経った時点で精液量 3.4 ml, 精巣容積: 右 14 ml, 左 14 ml, pubic hair stage は Tanner V 度. テストステロン 1.91 ng/ml と改善した. しかし無精子症であったため r-hFSH 製剤自己注射 150 U 週 3回を追加. hCG 5,000 単位週 3回へ変更し治療を継続している.

考 察

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症はおおよそ 10,000人に 1人といわれる稀な疾患で 男性不妊症の原因の約0.8%を占め, Kallmann 症候群などの特発性を除いたものは約0.3%であるといわれている^{1,2)}. 一方, トルコ鞍空洞症 "empty sella" は, くも膜下腔のトルコ鞍への陥入により下垂体が鞍底部に圧排され非薄化した状態を示す概念で, 1951年 Busch により提唱された⁴⁾. 剖検例の約5.5~23%, CT, MRI などの画像検査において 8~35%の症例で認めるとされる. その多くは無症状で単なる解剖学的な所見に過ぎないとされるが, 約20~50%に内分泌学的異常を伴うとされている⁵⁾. Brismar らは内分泌学的異常を認めた empty sella 症例の10%に汎下垂体機能不全を認め, 高プロラクチン血症を含んだ低ゴナドトロピン血症が 10%, 高プロラクチン血症のみ 8%, ACTH 低下のみ 2%であったとしている. 成因として, トルコ鞍隔膜の先天性形成不全, 頭蓋内圧の上昇, 下垂体容積の生理的変動による Primary empty sella と, 下垂体腺腫に対する治療後, 下垂体 microadenoma の自然壊死によるトルコ鞍の拡大による secondary なもの. その他, 外傷, 感染症, Sheehan 症候群 (下垂体梗塞) に続発. また, 自己免疫的機序の可能性もあるといわれている^{6,7)}. 男女比約 1:4 であり 30~40歳代の女性に多く, 特に経産婦の比率が高い⁸⁾. 治療は欠損したホルモンの補充療法が行われる.

MHH に占める empty sella の頻度は不明であるが, Miyagawa らは過去30年間に治療した後天性 MHH 24 例中 1 例が empty sella であったと報告し⁹⁾, 2001~2006 年にかけて行われた r-hFSH 製剤の国内第Ⅲ相臨床試験に登録された22例の後天性 MHH の内 1 例が empty sella であった¹⁰⁾.

後天性 MHH の主な原因は外傷, 下垂体腫瘍, 医原性, 蛋白同化ステロイドである. また, 射精障害を訴える患者の診断アルゴリズムは, 性機能 (性欲, 勃起, 射精, マスターベーションの可否), 射精障害発症の時期, 手術・薬物の既往歴, 嗅覚異常を主とした問診から始まり, 体毛の分布, 外性器の発育状態, 精巣容積, 直腸診の身体所見の診察を行うと同時に臨床検査として LH, FSH, PRL, テストステロン, 血糖, HbA1c を含めた血液検査を行う. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症, 高プロラクチン血症が疑われる場合には頭部 CT・MRI の画像診断を追加する.

後天性 MHH 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.

下垂体機能低下にともなう後天性 MHH の場合, 精液量の減少のように臨床症状として現れやすいため, 発症から比較的短時間で治療を開始できることが多く, ゴナドトロピン補充療法の有効率は高く, 治療効果も早期より現れるとされる.

本症例でも射精障害を訴えて来院し, 恥毛の発育不全と精巣容積の減少を認め検査所見でゴナドトロピン値が低値であったため MRI を施行し確定診断を得た. hCG 製剤開始後 2 カ月で射精が出現した. r-hFSH 製剤を追加し精子の出現を期待している. コルチゾール低値に対しては低量ステロイドの内服を内分泌内科が予定している. 精巣容積が 4 ml 以上ある症例は精子形成が良好であるとの報告があり当症例はこれに当てはまるため, 今後の精子の出現に期待したい^{9,11)}. しかし, 一方で汎下垂体機能不全への移行も否定できないこと, ACTH, TSH の低下は低血糖, 意識障害や副腎クリーゼを引き起こし, 生命に危険が及ぶことがあるため, 内分泌内科, 脳神経外科との連携を含め, 厳重な経過観察が必要であると思われる.

結 語

トルコ鞍空洞症に伴った続発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の 1 例を経験し, 若干の文献的考察を

加えて報告した.

本論文の要旨は, 第36回関西アンドロロジーカンファレンスにおいて発表した.

文 献

- 1) 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
- 2) Brismar K and Efendic S: Pituitary function in the empty sella syndrome. *Neuroendocrinology* **32**: 70-77, 1981
- 3) Tash JA, McGovern JH and Schlegel PN: Acquired hypogonadotropic hypogonadism presenting as decreased seminal volume. *Urology* **56**: 669xvii-669xix, 2000
- 4) Busch W: Morphology of sella turcica and its relation to the pituitary gland. *Virchows Arch* **320**: 437-458, 1951
- 5) 荒井宏司: Empty sella 症候群. 日臨別冊内分泌症候群 **I**: 212-216, 2006
- 6) 臼井 健, 島津 章: 視床下部一下垂体疾患の診断基準・治療のガイドライン UPDATE, Empty-sella 症候群. ホルモンと臨 **49**: 1061-1064, 2001
- 7) De Bellis A, Sinish AA, Conte M, et al.: Antipituitary antibodies agonist gonadotropin-secreting cells in adult male patients with apparently idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 604-607, 2006
- 8) De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al.: Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 5471-5477, 2005
- 9) Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al.: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* **173**: 2072-2076, 2007
- 10) 岡田 弘, 堀江重郎: 低ゴナドトロピン性精巣機能低下症による男子不妊症の治療. 日内分泌会誌 **82**: 62-63, 2006
- 11) Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al.: Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chronic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* **66**: 1144-1151, 1998

(Received on May 7, 2008)

(Accepted on July 18, 2008)