停留辜丸に関する研究

第1報 Luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) 負荷時における

停留辜丸患者の plasma LH, FSH 及びtestosterone値の変化について

東北大学医学部泌尿器科学教室 松田尚太郎*
(主任: 穴戸仙太郎教授)

A STUDY ON CRYPTORCHIDISM

Report 1. Changes in Plasma Levels of FSH, LH and Testosterone in Cryptorchidism with Loading of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

Shotaro Matsuda

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. S. Shishito)

In an attempt to throw light on the problem of cryptorchidism, the author conducted a controlled experiment on three adult groups consisting of normal subjects and patients with unilateral or bilateral cryptorchidism. Their plasma levels of FSH, LH and testosterone were measured and compared among groups before and after LH-RH loading. As a result, it has been found that both groups of cryptorchidism had comparatively high levels at baseline for both FSH and LH in plasma, especially in the bilateral group, and positively responded to LH-RH loading, indicating their hypothalamo-hypophyseal systems probably functioning normally.

The plasma levels of testosterone at base line were highest in the unilateral cryptorchidism, next in the normal, and lowest in the bilateral cryptorchidism group. But their reaction with loaded LH-RH was generally poor in both groups of cryptorchidism, suggesting that, in cryptorchid cases, unilateral and bilateral alike, the capacity of the testicle to secrete testosterone was generally depressed, freeing central suppression. That probably accounts for the high values of plasma FSH and LH observed in such patients.

The quantitative reciprocal correlation observed between plasma FSH and testosterone indicated the negative feedback regulation clearly active for FSH and testosterone. Presumably FSH is playing some role in the secretion of testosterone.

緒言

停留辜丸は1786年に John Hunter¹⁾ によりはじめて記載されたといわれており, 以来数多くの報告がなされてきた. その発生頻度をみると, Alanら²⁾ によれば4歳以下の男子の6.7%に, また4歳以上15歳までの男子に9.8%も認められたと報告しており, またGilbert³⁾ は泌尿器科外来患者の0.23%, 岡元ら⁴⁾ は1.02%に認めたと報告している. 当教室では外来患者総数の1.3%, 15歳以下の小児患者中13.4%も認めている⁵⁾. このように高頻

度にみられる停留辜丸の成因については諸説があるが, 正常な辜丸の下降の mechanism すら解明されていない現状ではその真の成因はいまだ不明である. また停留側の辜丸における造精機能障害の問題のみでなく, 片側停留辜丸患者における対側陰嚢内辜丸においても造精機能障害がしばしばみられ⁶⁾, 何故そのような変化がくるのか全く不明である. 一方停留辜丸患者のホルモン環境に関する報告は決して少なくないがそのほとんどは gonadotropin に関するものかあるいは停留辜丸内での steroid hormone の合成過程の障害に関するもので間脳下垂体

*研究生

一性腺系の一貫したホルモン環境に関する報告はほとんどみられていない。このように停留辜丸については未解決の問題が山積しているが、今回著者は停留辜丸患者の間脳一下垂体一性腺系を明らかにする為にそれら患者に luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) を負荷し、LH, FSH, testosterone を同時に測定して若干の知見を得たのでここに報告する。

検査対象並びに検査方法

検査対象として今回は特にホルモンの学的にみて未熟な小児例を除く青、壮年の患者のみを検査対象とした。即ち東北大学医学部泌尿器科を訪れた17～52歳の片側停留辜丸患者8名、両側停留辜丸患者5名を検査対象とした。またコントロールとして正常男子5例をえらびこれら症例の plasma luteinizing hormone (LH), plasma follicle stimulating hormone (FSH) および plasma testosterone を測定するとともにこれら症例に対して LH-RH 負荷試験を施行した。

検査方法は早朝空腹時採血してそれを前値とし、合成 LH-RH 0.1mgを筋注した後コントロール群は10分、20分、30分、60分、90分にそれぞれ採血し、停留辜丸患者群に対しては注射後30分、60分、90分、120分にそれぞれ

採血して plasma LH, FSH 及び plasma testosterone を測定した。plasma LH, FSH の測定法については著者らが既に報告しているので⁷⁾詳細は省略するが、二抗体法による radioimmunoassay 法で測定した。尚測定値は mIU/ml (2nd-IRP-HMG) で表示した。一方 plasma testosterone は Hasan ら⁸⁾の変法にしたがつて radioimmunoassay 法により測定したが詳細は既に報告してある⁹⁾のでここでは省略するが測定値は ng/dl で表示した。

測定成績 (Table 1, 2, Fig. 1)

1) 正常人の plasma LH, FSH, testosterone 及び LH-RH 負荷試験

a) plasma LH: 正常人5例の base line 値は2～20 mIU/ml で平均 10 ± 7 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると、個々の症例でみれば peak は20分で2例、30分で1例、60分で2例であったが、平均値でみると Fig. 1 如く30分で peak を示し、その値は 58 ± 24 mIU/ml であった。またその平均増加率 (p(peak value)/b(baseline value)) は5.8倍であった。

b) plasma FSH: base line 値は2～20 mIU/ml で平均 7 ± 4 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると、個々の症例の peak は、10分で1例認められたがその他

Table 1 Plasma LH and FSH

	LH (mIU/ml)					p/b	FSH (mIU/ml)					p/b
	base line value	minutes after administration of LH-RH					base line value	minutes after administration of LH-RH				
		30	60	90	120			30	60	90	120	
normal mean $\pm$ s.d. (5 cases)	10 $\pm$ 7	58 $\pm$ 24	52 $\pm$ 20	38 $\pm$ 16	—	5.8	7 $\pm$ 4	15 $\pm$ 11	17 $\pm$ 9	12 $\pm$ 8	—	2.4
unilateral cryptorchidism mean $\pm$ s.d.(3 cases)	19 $\pm$ 6	163 $\pm$ 47	145 $\pm$ 68	124 $\pm$ 61	106 $\pm$ 43	7.6	20 $\pm$ 9	47 $\pm$ 13	39 $\pm$ 12	35 $\pm$ 13	55 $\pm$ 46	2.7
bilateral cryptorchidism mean $\pm$ s.d.(5 cases)	38 $\pm$ 29	147 $\pm$ 83	139 $\pm$ 52	130 $\pm$ 98	90 $\pm$ 53	3.9	44 $\pm$ 39	78 $\pm$ 62	83 $\pm$ 66	88 $\pm$ 58	100 $\pm$ 55	2.3

s.d.: standard deviation, p: peak value, b: base line value

Table 2 Plasma testosterone (ng/dl)

	base line value	minutes after administration of LH-RH				p/b
		30	60	90	120	
normal mean $\pm$ s.d. (5 cases)	544 ± 122	930 ± 134	956 ± 103	786 ± 227	—	1.7
unilateral cryptorchidism mean $\pm$ s.d. (8 cases)	802 ± 186	721 ± 175	866 ± 274	760 ± 207	835 ± 222	1.1
bilateral cryptorchidism mean $\pm$ s.d. (5 cases)	459 ± 193	572 ± 294	614 ± 253	534 ± 237	560 ± 251	1.3

s.d.: standard deviation, p: peak value, b: base line value

Fig. 1 Response of plasma LH, FSH and testosterone to LH-RH administration in normal males and cryptorchidism.

の者は30~60分に peak に達した。平均値でみれば Fig. 1 の如く60分で peak に達し、その値は 17 ± 9 mIU/ml であり、またその平均増加率は2.4倍であった。

c) plasma testosterone : base line 値は $430 \sim 1180$ ng/dl で平均 544 ± 122 ng/dl であった。また LH-RH を負荷するといずれの症例にも増加がみられ、peak は個々の症例をみれば LH-RH 注射後10分で peak に達した者が1例みられたが他の者はすべて60分で peak に達し、平均値でもやはり60分で peak に達し、その値は 956 ± 103 ng/dl であった。またその平均増加率は1.7 倍であった。

2) 片側停留辜丸患者の plasma LH, FSH, testoste-

rone 及び LH-RH 負荷試験

a) plasma LH : 片側停留辜丸患者8例の base line 値は $13 \sim 53$ mIU/ml で平均 19 ± 6 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると peak は8例中7例が30分で peak に達し、1例のみが60分でピークに達した。また平均値でみてもやはり30分で peak に達し、その値は 163 ± 47 mIU/ml であった。またその平均増加率は7.6倍であった。

b) plasma FSH : base line 値は $6 \sim 39$ mIU/ml で平均 20 ± 9 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると8例中6例が30分で peak に達し、2例が120分で peak に達したが、平均値でみると120分で peak に達し、その値は 55 ± 46 mIU/ml であった。また平均増加率は2.7 倍であった。

c) plasma testosterone : base line 値は $400 \sim 1160$ ng/dl で平均 802 ± 186 ng/dl であった。また LH-RH 負荷試験では8例中2例が LH-RH に全く反応せずに負荷前値が最も高値を示し、30分で peak を示した者が1例、60分で3例、120分で2例と一定した傾向はみられなかった。しかし平均値でみると60分で peak に達し、その値は 866 ± 274 ng/dl であった。またその平均増加率は1.1倍であった。

3) 両側停留辜丸患者の plasma LH, FSH, testosterone 及び LH-RH 負荷試験

a) plasma LH : 両側停留辜丸患者5例の base line 値は $1 \sim 70$ mIU/ml で平均 38 ± 29 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると30分で peak に達した者が5例中2例、60分で2例、90分で1例であり、平均値でみると30分で peak に達し、その値は 147 ± 83 mIU/ml であった。またその平均増加率は3.9 倍であった。

b) plasma FSH : base line 値は $3 \sim 139$ mIU/ml で平均 44 ± 39 mIU/ml であった。また LH-RH を負荷すると30分で peak に達した者1例、60分で1例、90分で1例、120 分で2例と一定していなかったがやや反応遅延の傾向がみられた。また平均値でみても peak は120分であり、その値は 100 ± 55 mIU/ml であった。そしてその平均増加率は2.3倍であった。

c) plasma testosterone : base line 値は $98 \sim 720$ ng/dl で平均 459 ± 193 ng/dl であった。また LH-RH を負荷すると5例すべてが LH-RH に反応を示したが、その peak は30分で2例、60分で2例、120分で1例と一定していなかったが平均値でみると60分で peak に達し、その値は 614 ± 253 ng/dl であった。また平均増加率は1.3倍を示し

ていた。

総括並びに考按

正常人、片側停留辜丸患者及び両側停留辜丸患者の LH-RH 負荷時における plasma LH, FSH 及び testosterone 値を比較してみると、まず plasma LH の base line 値は両側群が最も高く、次に片側群が高く、正常群が最も低値を呈した。一方 LH-RH 負荷に対しては三群ともよく反応していずれの群も30分で peak に達したが、その peak 値は片側群が最も高く、次に両側群が高く、正常群が最も低値を呈した。次に plasma FSH においては、まず base line 値は両側群が最も高く、次に片側群が高く、正常群が最も低値であつた。また LH-RH 負荷に対しては三群ともよく反応したが、peak は正常群が60分であり、片側群、両側群はともに120分にあつて停留辜丸患者群はいずれもかなり反応遅延の傾向を呈した。またその peak 値は両側群が最も高く、次に片側群が高く、正常群が最も低値であつた。以上の如く正常群に比して停留辜丸患者群の方が plasma gonadotropin の base line 値が高く、LH-RH にもよく反応することより、停留辜丸患者の間脳一下垂体系には特に異常はないのではないかと思われた。次に plasma testosterone をみるとまず base line 値は片側群が最も高く、次に正常群で、両側群が最も低値を呈した。このように片側群が正常群よりも高値を呈したのは片側停留辜丸患者8例中2例が異常に高値を呈していたためであり、なぜそれらが異常高値を呈したかは不明である。次にこれら三群に対する LH-RH 負荷についてみると、まず peak は三群とも60分にあつたが、その peak 値は正常群が最も高く、次に片側群が高く、両側群が最も低値を呈した。また平均増加率でみると正常群が最も高く、次に両側群が高く、片側群が最も低値を呈した。このように両側群、片側群ともに LH-RH に対する反応が非常に悪かつたということは、両側停留辜丸患者はもちろんのことではあるが片側停留辜丸患者においても性腺における testosterone 産生能が落ちていることが考えられた。このように testosterone の分泌が低下しているため中枢抑制が充分ではなく、その結果先に述べたようにこれら停留辜丸患者では plasma LH, FSH が高値を示しているものと思われた。また Shirai ら⁹⁾は片側停留辜丸患者の反対側陰囊内辜丸にも造精機能低下を認めたと報告しているが、単にそのような造精機能障害のみでなく反対側陰囊内辜丸は内分泌的にも機能低下を呈していることが考えられた。このように反対側陰囊内辜丸が造精機能のみでなく内分泌能も低下をき

たしているのはほぼ確かであり大変興味ある事実であるが、何故このように対側辜丸にまで変化がくるのか今回のホルモン測定では明らかにすることはできなかったが、著者は今後この点に関して更に追求してゆく予定である。

次に FSH と testosterone の関係は現在なお不明な点が多く定説はないが、Altwein ら¹⁰⁾はラットで実験的に停留辜丸をつくり plasma LH, FSH を測定した結果、FSH は直ちに上昇するが LH はあまり上昇しないことを確かめ停留辜丸においては FSH feed-back regulation が活発であると報告しており、また Sizonenko ら¹¹⁾は停留辜丸患者に対して HCG test を行つた結果、testosterone 分泌は主に LH によりコントロールされているが、exogenous HCG に対する辜丸の反応は endogenous FSH に依存していたことより FSH は testosterone 分泌に間接的に重要な役割を果しているのではと述べている。その点について著者の結果をみると (Fig. 1), 片側群と両側群の FSH と testosterone の間には quantitative な反比例的関係が明瞭に存在しているが、それは Altwein ら¹⁰⁾の述べているごとく negative feed-back regulation が活発な為であると考えられ、やはり testosterone 分泌には FSH が何らかの役割を果しているのではないかと考えられた。しかしいまだ症例数も少いので今後更に症例を重ねてこれらの点を追求し発展させてゆく予定である。

結 語

正常人と片側及び両側停留辜丸患者の plasma LH, FSH および testosterone 値を測定し、更に LH-RH 負荷試験を施行したが、停留辜丸患者、特に両側停留辜丸患者群において plasma LH, FSH が高値を呈し、また LH-RH 負荷にもよく反応したことより片側並びに両側停留辜丸患者の間脳一下垂体系には異常がないと考えられた。

一方 plasma testosterone は片側群で正常群より高値を呈したが両側群は正常群より低値を呈し、また LH-RH 負荷に対しては片側群、両側群ともに反応が悪いという結果を得た。以上のことより両側停留辜丸患者のみでなく、片側停留辜丸患者においても辜丸における testosterone 産生能がおちていることが考えられ、その為には中枢抑制がとれて plasma LH, FSH が高値を呈したものと考えられた。

また FSH 値は testosterone 値と反比例的相関性を呈したことより FSH の testosterone に対する negative feed

back regulation は明瞭かつ活発であり, testosterone 分泌にはFSHも何らかの役割を果しているのではないかと考えられた。

(稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師穴戸仙太郎教授に心より感謝の意を表すると共に、直接種々なる御指導を賜った当教室白井将文講師並びにホルモン測定に御協力いただいた本学放射線医学教室中村護講師、本学薬剤部米沢健三先生に深謝します。

尚、本論文の要旨は第19回日本不妊学会総会に於て発表した。)

文 献

- 1) Hunter, J.: Lewis, L.G.: J. Urol., **60**, 345, 1948. より引用.
- 2) Alan, B. & McCutcheon, M.B., B.S.: Med. J. Australia, **2**, 353, 1922.
- 3) Gilbert, J.B.: J. Urol., **46**, 740, 1941.
- 4) 岡元健一郎, 牧角 格: 西日泌尿, **31**, 71, 1869.
- 5) 白井将文, 佐々木桂一: 臨泌, **26**, 877, 1972.
- 6) Shirai, M., Matsushita, M., Kagayama, M., Ichijo, S. & Takeuchi, M.: Tohoku J. exp. Med., **90**, 363, 1966.
- 7) 米沢健三, 中村 護, 白井将文, 松田尚太郎: 泌尿紀要, **19**, 611, 1973.
- 8) Hasan, S.H., Von Berswordt-Wallrabe, R. & Neumann, F.: Hormone metab. Res., suppl. No. **3**, 113, 1971.
- 9) 白井将文, 松田尚太郎, 中村 護, 米沢健三: 臨泌, **28**, 269, 1974.
- 10) Altwein, J.E. & Gittes, R.F.: Invest. Urol., **10**, 171, 1972.
- 11) Sizonenko, P.C., Cuendet, A. & Paunier, L.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **37**, 68, 1973.

(1975年2月22日受付)