睾丸機能不全症の診断と治療

福 谷 恵 子
篠 原 充
簗 和 田 滋
東京大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 新島端夫教授) 原 慎
鈴 木 明
岩 動 孝 一 郎
新 島 端 夫

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALE HYPOGONADISM

Keiko Fukutani, Mitsuru Shinohara, Shigeru Minowada, Makoto Hara,
Akira Suzuki, Koichiro Isurugi and Tadao Nijima
Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
(Director: Prof. T. Nijima)

Sixty-seven patients with Klinefelter's syndrome (KS) and 69 patients with hypogonadotropic eunuchoidism (HE) were comparatively studied as to clinical symptoms, endocrinological tests, testicular histology and therapeutic results. Generally in the HE group the age at first visit was younger and the signs of hypogonadism were more manifest than in the KS group. Cryptorchism occurred more frequently in HE, and gynecomastia was found more often in KS. In chromosome analysis all KS patients had the XXY cell line and all HE patients analysed showed 46, XY karyotype. Basal serum LH and FSH as well as their responses to LH-RH were definitely high in KS and only minimal in HE. Some KS patients revealed normal serum testosterone (T) levels although the average T level of KS was decreased. The HE patients showed a significantly lower T level than the KS. Serum T responses to exogenous hCG were smaller in KS than in normal males and they were more diminished in HE. However, some HE patients who had low basal T levels responded appreciably to hCG stimulation. Serum PRL levels were abnormally elevated only in two HE patients with pituitary tumor. The histology of the testis showed tubular hyalinization and Leydig cell hyperplasia in almost all of KS patients. In contrast, spermatogenesis up to spermatocyte, spermatid or spermatozoa were observed approximately in one third of the HE patients, although the majority of HE patients showed prepubertal findings of testicular histology. Since improvement of sperm production is hopeless in KS, T replacement therapy was applied to those with poor secondary sexual characteristics. The HE patients were treated with hCG after careful clinical observation and repeated hormone studies. When hCG therapy did not attain sexual maturation in HE, treatment was switched to T replacement.

要旨: Klinefelter 症候群 (KS) 67例と低ゴナドトロピン性類宦官症 (HE) 69例を対象に臨床像, 内分泌検査成績, 睾丸組織像および治療成績について比較検討した。HE は KS より一般に性器発育不全の程度が強く, 受診年齢が若かった。停留辜丸の合併は HE に多く, 女性化乳房は KS に多かった。染色体分析では KS は全て XXY の cell line を持ち, HE では分析した全例 46XY であった。血中 LH, FSH および LH-RH に対する反応は KS では正常男子より高く, HE では低かった。血中 testosterone (T) 値は KS では正常男子より低いが, 正常範囲にあるものも存在し, HE では KS より更に低かった。また hCG に対する T の反応は KS では正常男子より小さく HE での反応は KS より更に小さかったが, 反応率は正常男子より大きかった。血中 prolactin 値は下垂体腫瘍を伴う 2 例の HE のみで異常高値を示した。睾丸組織像は KS では大多数が精細管硝子化, Leydig 細胞増生, 生殖細胞消失を示し, 生殖細胞が

僅かに保たれているものが少数存在した。HE では小児様の睪丸組織像を認めるものが多かったが、1/3 近くの症例で精母細胞から精子に至るまでの造精過程の発現を見た。KS では二次性徴のほぼ完全なものにはホルモン療法は行わず、性器發育不全を示すものみにT補充療法を行った。HE では一定期間、内分泌検査を繰り返し臨床像を観察した後、まずhCG療法を始め、二次性徴発現、造精機能に効果のない場合にはT療法に変更した。

はじめに

睪丸機能不全症 male hypogonadism は類宦官症 eunuchoidism ともいい、思春期における睪丸の成熟障害を主徴とする症候群の総称である。これには睪丸原発性の障害による疾患と、上位中枢である間脳一下垂体系の障害による続発性の疾患が存在する。原発性、続発性の両者とも症状としては性器および二次性徴の發育不全を示すので、臨床症状だけではそれらの鑑別は必ずしも容易でない。しかしそれぞれに特徴的な内分泌検査所見を示した治療方針も異なるので、類宦官症の診療に当って両者を厳密に鑑別する必要がある。著者らは原発性睪丸機能障害の代表的疾患である Klinefelter 症候群67例と間脳一下垂体障害による低ゴナドトロピン性睪丸機能不全症69例の自験例について、それらの臨床像、内分泌検査所見、睪丸病理組織所見、治療法およびその成績について比較検討したのでここにのべる。さらにゴナドトロピン単純欠損による類宦官症としばしば鑑別困難な思春期遅延症および fertile eunuch 症候群と考えられる症例を1例ずつ経験したのでこれらの疾患が低ゴナドトロピン性睪丸機能不全症の中でしめる位置について考察を加えた。

対象症例

東京大学医学部泌尿器科および同附属病院分院泌尿器科において、1963年より1983年の21年間に経験した Klinefelter 症候群(KS) 67例と低ゴナドトロピン性類宦官症(HE) 69例を今回の研究対象とした。後者のうち分けはゴナドトロピン単独欠損症58 (Kallmann 症候群9例を含む)、下垂体小人症6、下垂体腫瘍2(術前、術後各1例)、Froelich 症候群1、fertile eunuch 症候群1および思春期遅延症1である。

方 法

1) 睪丸容量測定には武井医科光器製作所製オルキドメーターを使用した。睪丸の径をノギスで測定して大きさを記載されていた症例では、これをオルキドメーターに換算した。

2) 末梢血リンパ球培養による染色体分析は、東京医科歯科大学細胞遺伝学教室または相互生物医学研究所

で行った。

3) 血中 testosterone (T), luteinizing hormone (LH) および follicle stimulating hormone (FSH) の測定は当教室においてラジオイムノアッセイ(RIA)で行った¹⁾²⁾。正常成年男子における平均値および標準偏差は以下の通りである。括弧内は対象数を示す。T $537 \pm 102 \text{ ng/dl}$ (15), LH $21.2 \pm 8.8 \text{ ng/ml}$ (40), FSH $73.2 \pm 32.5 \text{ ng/ml}$ (40)。血中 prolactin (PRL) および一部の症例における血中 LH, FSH 値の測定は北里バイオケミカルラボラトリーに依頼し RIA でおこなった。

4) 尿中ゴナドトロピン値の測定は帝国臓器製薬臨床検査所に依頼し、カオリン吸着マウス子宮重量法 (Bradbury—松島変法) により行った。

5) LH-RH 試験は合成 luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH® 田辺、またはルタミン®、第一) $100 \mu\text{g}$ を静注投与し、投与前および投与後30分に採血して LH および FSH 値を測定した³⁾。正常成年男子11名における基礎値 (0') および反応値 (30') の平均値および標準偏差は下記の通りである。LH (0') $20.1 \pm 9.6 \text{ ng/ml}$, LH (30') $153.4 \pm 100.0 \text{ ng/ml}$, FSH (0') $104.1 \pm 38.5 \text{ ng/ml}$, FSH (30') $183.1 \pm 78.3 \text{ ng/ml}$ 。

6) HCG 試験はヒト胎盤性ゴナドトロピン (ゴナドトロピン®, 帝国臓器) 5000単位を4日間連続筋注し、投与前および筋注24時間後に採血して血中T値を測定した³⁾。正常成年男子8名における前値 (B), 最高反応値 (M), 反応差 (M-B), 反応率 $\{(M-B)/B\}$ の平均値および標準偏差は下記の通りである。B $527 \pm 100 \text{ ng/dl}$, M $1,148 \pm 402 \text{ ng/dl}$, M-B $609 \pm 313 \text{ ng/ml}$, (M-B)/B $113 \pm 49\%$ 。

7) TRH 試験は thyrotropin-releasing hormone, TRH (プロチレリン®, 田辺) $500 \mu\text{g}$ を静注し、その投与前および投与後15分、30分で採血して PRL を測定した。

8) テストステロン補充療法としてはテストステロンデポ剤 (エンアルモンデポ®, 帝国臓器) $100 \sim 125 \text{ mg}$ を週1回筋注投与し、臨床効果を観察しつつ漸次2週

～4週1回の投与の間隔にした。

9) ギナドトロピン刺激療法はギナドトロピン®, 1,000IUを週2～3回, または2,000IU, 5,000IUを週2回筋注投与した。

結 果

I. 臨床所見

受診時の主訴をKS, HEに分けて表1に示した。KSでは性器発育不全を主訴とするものが32例(48%), 不妊を主訴とするものが28例(42%)とほぼ同数であるのに対し, HEでは性器発育不全が55例(80%)と圧倒的に多く不妊を主訴とするものは1例のみであった。なおKS67例中28名の半数近くが既婚であったが, HE69例中既婚者は1名のみであった。

KS, HE両群の初診時年齢, 身長, 体重, 睪丸重量, 陰茎の長さを表2に示した。さらに両群の恥毛発育の程度をTannerの分類⁹⁾で示し, また停留睪丸と女性化乳房の発生頻度を記載した。

初診時の平均年齢はKSでは28歳で, 10代の症例は7名存在した。HEでは平均24歳で, 10代の患者は16名

あり, これらに対しては2年以上の経過観察を行っている。初診時年齢はHEがKSより有意に若かった($p<0.01$)。身長, 体重および陰茎の長さの平均はいずれもHEではKSより小さかった($p<0.05$)。睪丸重量の平均でもHEがKSより小さい傾向が認められたがこれには有意差がなかった。恥毛の発育はHEでは小児様のPH1が半数以上で成人男子に近いPH4～5は6%とごくわずかであるのに対し, KSではPH1は9%とむしろ少なくPH2～3 64%, PH4～5 26%で恥毛発育はKSがHEより良好であった($p<0.05$)。停留睪丸の合併はKSでは5例(8%), HEでは11例(16%)でKSの2倍であり, またKSでは全例一側性であったが, HEでは6例, 半数以上が両側性であった。女性化乳房はKSでは29%と約1/3に認められたがHEでも19%に認められ, これらの発生頻度には有意差はなかった。その他の合併症としてKSに知能低下が3例, 精神病が2例あり, HEには嗅覚消失, 低下が9例, 難聴が2例, 色弱が1例に認められた。家族歴としてはKSで染色体48, XXXYを示す一卵性双生児の1組があり, またHEでも下垂体性小人症の兄弟例が1組存在した。

II. 検査成績

1) 染色体分析の結果を表1に示す。KSでは67例全例に分析がなされている。その結果は47, XXYが63例, 48, XXXYが2例, 他の2例はモザイクとともに47, XXYのcell lineを有していた。HEでは69例中22例のみに検査が施行され, これらはすべて46, XYであった。

2) 治療前の血中T, LH, FSH値をKS, HE別に図1に示した。各群におけるそれぞれのホルモンの平

Table 1 Chief complaint

	Klinefelter's syndrome	Hypogonadotropic eunuchoidism
infantile genitalia	32 (48%)	55 (80%)
infertility	28 (42%)	1 (1%)
impotence	1 (1%)	1 (1%)
short stature	0 (0%)	5 (7%)
cryptorchism	0 (0%)	2 (3%)
others	6 (9%)	5 (7%)
	67	69

Table 2 Clinical findings

	Klinefelter's syndrome	Hypogonadotropic eunuchoidism
age at first visit (yr)	28±7 (67)	24±6 (69)
body height (cm)	169±7 (58)	162±13 (62)
body weight (kg)	63±13 (54)	57±14 (58)
testicular weight(g)	3.7±3.2(58)	3.2±2.9(64)
penile length (cm)	4.3±1.1(64)	3.4±0.9(67)
	Mean±SD(No)	Mean±SD(No)
pubic hair growth (PH 1 (Tanner's classification) PH 2-3 PH 4-5	5/53 (9%)	32/62 (52%)
	34/53 (64%)	26/62 (42%)
	14/53 (26%)	4/62 (6%)
cryptorchism	5/66 (8%)	11/68 (16%)
gynecomastia	19/66 (29%)	13/68 (19%)

Table 3 Chromosome

Klinefelter's syndrome	
47, XXY	63
48, XXXY	2
46, XY/47, XXY	1
47, XXY/49, XXXXY	1
	67
Hypogonadotropic eunuchoidism	
46, XY	22
not analysed	47
	69

図1 血中テストステロン, LH, FSH 値を Klinefelter 症候群 (KS) と低ゴナドトロピン性類宦官症 (HE) 別に示した。カラムはそれぞれの群の平均値, 網かけの部分は成年男子の正常値を示す。

均値と標準偏差を示し, 測定した症例数を括弧内に示す。TはKS $191 \pm 143 \text{ ng/dl}$ (41), HE $59 \pm 12 \text{ ng/ml}$ (25) LHはKS $206 \pm 330 \text{ ng/ml}$ (40), HE $11 \pm 8 \text{ ng/ml}$ (40), FSHはKS $836 \pm 380 \text{ ng/ml}$ (39), HE $32 \pm 37 \text{ ng/ml}$ (40)であった。Tの平均値はKSでは正常男子より有意に低い ($p < 0.01$), 症例によりばらつきがあり, 正常範囲にあるものも6例存在した。HEのT値はKSより有意に低かった ($p < 0.01$)。LH, FSH値はともにKSでは正常男子より有意に高く, HEでは正常男子より有意に低かった (ともに $p < 0.01$)。

血中ゴナドトロピン値の測定を北里バイオケミカルラボラトリーで行ったKS 12例, HE 5例では, LH, FSHともKSではそれぞれの正常上限 34.5 mIU/ml , 21.8 mIU/ml を越えており, またHEではそれぞ

図2 LH-RH試験の結果をKlinefelter 症候群は白丸で, 低ゴナドトロピン性類宦官症は黒丸で示した。

れの正常下限 6.5 mIU/ml , 1.9 mIU/ml 以下であった。さらにKS 8例, HE 13例においてはゴナドトロピンの測定を24時間尿中ゴナドトロピン排泄量により行った。KSでは全例 48 mIU 以上, HEではすべて 6 mIU 以下であった。

3) LH-RH試験はKS 27例, HE 34例に行い, その成績を図2に示した。KSではLH(0') $163 \pm 85 \text{ ng/ml}$, LH(30') $686 \pm 471 \text{ ng/ml}$, FSH(0') $163 \pm 85 \text{ ng/ml}$, FSH(30') $1,408 \pm 705 \text{ ng/ml}$ であり, HEではLH(0') $10 \pm 6 \text{ ng/ml}$, LH(30') $30 \pm 28 \text{ ng/ml}$, FSH(0') $34 \pm 36 \text{ ng/ml}$, FSH(30') $80 \pm 65 \text{ ng/ml}$ であり, LH, FSHともKSでは正常男子と比較して過剰反応, HEでは著しい反応低下を示した。Fertile eunuch 症候群の1例では血中LH, FSH値およびLH-RHに対するそれらの反応は正常であった。

4) HCG試験はKS 12例, HE 17例において行い, その結果を図3に示した。KSのT基礎値(B)は $152 \pm 104 \text{ ng/dl}$, 最高反応値(M)は $256 \pm 153 \text{ ng/ml}$ で, 正常男子に比べてともに有意に低く ($p < 0.01$), またHEではB $56 \pm 57 \text{ ng/ml}$, M $167 \pm 126 \text{ ng/ml}$ とともにKSよりさらに低かった ($p < 0.01$)。しかしHEでは基礎値の低いにも拘わらず反応のよい症例もあり, 最高反応率 $(M-B/B)$ は $544 \pm 733\%$ で正常男子より大きかった ($p < 0.05$)。HEの中で四角印で示した fertile eunuch 症候群の1例は基礎値 30 ng/dl から最高値 339 ng/dl に上昇した。

5) PRLの前値およびTRH試験の結果を図4に示した。KSにおける正常値, 標準偏差および症例数は以

図3 HCG試験の結果をKlinefelter 症候群 (KS), 低ゴナドトロピン性類宦官症 (HE) 別に示した。網かけの部分は正常成年男子の反応である。HE 中四角印で示した 1 例は fertile eunuch 症候群である。

図4 血中 PRL 値および TRH 試験の結果を Klinefelter 症候群 (KS) と低ゴナドトロピン性類宦官症 (HE) 別に示した。

下のとおりである。PRL (0') $12.7 \pm 5.6 \text{ ng/ml}$ (16), PRL (30') $47.3 \pm 16.2 \text{ ng/ml}$ (6) で正常男子の結果⁴⁾と差がなかった。HE の 2 例では PRL (0') 200 ng/ml , 807 ng/ml がそれぞれ PRL (30') 243 ng/ml , $1,133 \text{ ng/ml}$ と異常高値をしめした。これらはともに下垂体腫瘍の患者である。他の 5 例では PRL (0') $10.2 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$, PRL (30') $53.3 \pm 7.0 \text{ ng/ml}$ と正常範囲にあった。

6) 精液採取は KS 26 名, HE 2 名で可能であり, 精

Table 4 Histology of testis

Klinefelter's syndrome				
tubular hyalinization, no germinal cell, no Sertoli cell, no Leydig cell			4	
tubular hyalinization and Leydig cell hyperasia	{	no germinal cell, no Sertoli cell	36	
		only Sertoli cell	3	
		spermatogenesis arrest with	spermatogonia	3
			spermatocyte	2
			spermatid	1
			spermatozoa	1
			50	
Hypogonadotropic eunuchoidism				
immature tubule, no spermatogenesis, no Leydig cell			37	
spermatogenesis up to	{	spermatocyte	8	
		spermatid	4	
		spermatozoa	3	
			52	

液検査を行ったが全例無精子症であった。

7) 睾丸生検による組織学的検査は KS 50 例, HE 52 例に施行された。その結果を表 4 に示す。KS では全例に精細管壁の硝子化を認め、46 例では間質に Leydig 細胞の増殖を見た。43 例 (86%) に精細管に生殖細胞が存在しなかった。一部精細管に精子細胞、精子までみられたものが各 1 例ずつ存在した。10 代の KS 症例 7 名においても全例、精細管硝子化、生殖細胞消失、Leydig 細胞増生を示す典型的な KS の睾丸組織像であった。一方、HE では精細管の硝子化は全く認めなかった。37 例 (71%) では小さな精細管に未熟な生殖細胞と Sertoli 細胞のみが存在し、間質に Leydig 細胞の發育もない小児睾丸と同様の像を呈していた。しかし残りの 15 例では種々の程度の造精過程が認められ、精子形成のある症例が 3 例存在した。思春期遅延症の 1 例では精子細胞まで、fertile eunuch 症候群の 1 例では精子までが観察された。

III. 治療成績

治療およびその成績の概要を KS, HE 別に表 5 にまとめた。

1) KS の治療

KS 67 例中 28 名に対しテストステロン (T) 補充療法を行った。7 例は患者の希望により提供精液による人工受精 (AID) を受けるべく他院へ紹介した。32 名に対しては治療を行わなかった。T 補充療法を行った 28 名の治療成績を述べる。平均治療期間は 4 年で、T 療法により 15 例で陰茎、恥毛の發育、勃起、射精力の増強

Table 5 Treatment

	number of patients	duration of therapy (year)	excellent effect
Klinefelter's syndrome			
Testosterone	28	4.0	15 (54%)
AID	7		
No therapy	32		
	67		
Hypogonadotropic eunuchoidism			
Gonadotropin	27	1.8	10 (37%)
Testosterone	33	6.3	24 (73%)
No therapy	9		
	69		

など著明な二次性徴の発現をみている。1年未満で治療を中止してしまったものは8例であった。治療後2名が結婚し、既婚28名のうち2名が離婚した。

2) HE の治療

HE 69例中27例に hCG 療法を行ったが、このうち14例は途中でT補充療法に変更した。33例では初めからT療法を行った。下垂体腫瘍の発見された1例では経鼻的腺腫摘除術を行い、術後にT療法を行ったのでこの群に入れて取り扱った。残りの9例は当科では治療を行わなかった。

HCG 療法を行った27例の平均治療期間は1.8年である。このうち10例で陰茎成長、恥毛発育、勃起、射精の発現、睪丸下降または容量の増大、血中T値上昇などの満足な効果を認めた。治療後に射精可能となったものは5例あり、このうち2例では精液中に精子を認めた。その1例は fertile eunuch 症候群と考えられる症例である。不十分ながら性器発育をみたものが6例、殆ど効果の無かったもの11例であった。14例は hCG 療法を中止しT療法に変更し、5例で二次性徴の発育をみた。初めからT療法を行った33例の平均治療期間は6.3年であった。24例に性器発育、性能力増強などの効果を認めた。このうち1例は思春期遅延症と考えられる症例で、5ヵ月間のT療法で性器発育をみたので、治療を中止したところ自然に二次性徴が完成して、精液中に精子を認めるに至った。T補充療法後8例が結婚している。

考 案

原発性睪丸機能不全症の代表的疾患である Klinefelter 症候群 (KS) と、間脳一下垂体病変によ

りゴナドトロピン分泌の障害された低ゴナドトロピン性類宦官症 (HE) との臨床像をまず対比させて検討する。初診時の平均年齢では HE は KS より若く、既婚者が KS では HE より圧倒的に多く、また主訴は HE では性器発育不全が大部分、KS では性器発育不全と不妊がほぼ半数ずつであった。また体重、身長などみる身体の発育、睪丸、陰茎の大きさ、恥毛の発生においても一般に HE の方が KS より睪丸機能障害が強かった。このことは性器発育不全を示す患者を初診した場合、その睪丸障害が原発性か続発性かを大まかに鑑別するのに役立つと思われる。さらに KS、HE 鑑別の助けになる特徴的な合併症状として、女性化乳房、停留睪丸、知能障害、嗅覚異常などがある。女性化乳房は KS の古典的な臨床上的特徴の一つとされているが、染色体分析に基づいて診断された KS の集計では、女性化乳房は本症必発の症状ではなく、著者らの成績と同じく約30%前後に認められている⁶⁾。HE においては女性化乳房は一般に未治療例では少ないといわれているが⁹⁾、これの合併する症例も報告されている⁷⁾。停留睪丸の合併は著者らの KS 群では8%であった。染色体のスクリーニング検査で発見された乳幼児の KS では停留睪丸の合併は6.3%で一般の男子小児のそれより高いと報告されている⁸⁾。HE の停留睪丸の合併は著者らの HE 群では KS の2倍で、しかも両側性が多かった。停留睪丸は HE、特にゴナドトロピン単独欠損症の特徴的な臨床症状の一つである⁵⁾⁹⁾。知能障害の合併は KS では一般よりやや高く、知能障害者を母集団とした統計では KS の発見率が高いといわれている¹⁰⁾。KS の知能障害は X 染色体の数が増すと発生率が高くなり¹¹⁾、著者らの KS 群でも48, XXXY の双生児1組は知能低下を示した。

嗅覚障害を伴うゴナドトロピン単独欠損症は Kallmann 症候群として知られており、脳の性機能整領域と嗅覚に關与する嗅葉とが解剖学的に近いため脳の発育異常により両者が合併するものと考えられる⁹⁾。またゴナドトロピン単独欠損症では難聴、口唇裂、口蓋裂、短指症などの先天性奇型を合併することがある。遺伝的背景としては、KS では両親、特に母親の年齢の高さとその発生が関係するといわれている¹²⁾。HE では Kallmann 症候群などのように家族発生するもののあることが注目されている⁹⁾。

睪丸機能不全症の鑑別診断上、染色体分析は極めて重要な意味をもつ。KS は現今では2個以上のX染色体と1個のY染色体を同一細胞内に有する性染色体異

常と定義されている¹¹⁾。KSの染色体構成としては著者らのKS群に示されるように、47, XXYが最も多く、さらに過剰X染色体の多い48, XXXY, 49, XXXXY また46, XY/47, XXYなどのモザイクがある¹¹⁾。HEの染色体は正常男子型46, XYであり、染色体異常はない。

血中、尿中のゴナドトロピンはKSでは睾丸からのfeedback 欠如のため高値となり、HEでは低値となる¹²⁾⁶⁾¹³⁾。また外因性LH-RHに対する血中LHおよびFSH値の反応はKSでは過剰となり、HEでは一般に極めて少ないかまたは皆無となる²⁾⁵⁾⁷⁾¹⁴⁾。これはKSとHE鑑別の基本的内分泌特徴で、著者らの成績でも同様であった。しかしHEの血中LH, FSH基礎値およびLH-RHに対する反応には疾患または症例により多少の差異が認められた。著者らのHE群ではゴナドトロピン単独欠損症が大部分であるが、その他の種々の原因によるHEが一括されているためである。理論的にはLH-RHに対してLH, FSHの上昇反応のないものは下垂体病変、上昇の認められるものは、下垂体のゴナドトロピン分泌細胞には異常がなく、間脳の障害と考えられる⁵⁾。多腺性下垂体ホルモン欠損症や下垂体腫瘍ではLH-RHによりLH, FSHは殆ど反応せず、間脳視床下部のLH-RHの分泌調節異常によると考えられているゴナドトロピン単独欠損症はある程度反応があることになる。しかし本疾患においてもLH-RHに対するLH, FSHの反応態度には多様性があり、両者とも反応、両者とも無反応または一者のみ反応などがあると報告されている¹⁴⁾。ゴナドトロピン単独欠損症の中でもLH, FSHそれぞれの分泌障害程度は一様でなく、そのため血中T値および二次性徴、造精能の発育などの臨床像にも差が現われる¹⁴⁾¹⁵⁾。本疾患と鑑別困難なHEとして思春期遅延症とfertile eunuch症候群がある。

思春期遅延症患者は思春期に二次性徴発育不全を訴えて受診することが多く、血中LH, FSH値は小児なみの低値であるが、しばらく経過を観察しているとまずFSH値の軽度上昇とLH-RHに対する反応が現われ、睾丸容量が増加してくる。次いでLH上昇、T上昇に伴い二次性徴が徐々に発達するという正常な思春期の身体変化が正常より遅れて完成する。本疾患は体質的な思春期の遅れで、間脳視床下部の性中枢成熟の何等かの異常と考えられている⁵⁾。正確な診断には数年の経過観察が必要である。

Fertile eunuch症候群は睾丸の大きさがほぼ正常で

精子形成能が比較的良好に保たれているにも拘わらずLeydig細胞の発育が悪く男性二次性徴の欠如を示す。本症では下垂体のFSHは正常に分泌されているがLHは低値または検出不能の症例が多く、原因としてLHの単独欠損が考えられた¹⁶⁾。Fertile eunuch症候群では一般にLH-RHに対するLHおよびFSHの反応は典型的なゴナドトロピン単独欠損症より良好で¹⁷⁾、我々の症例のように血中LHがほぼ正常で、LH-RHによく反応する症例も報告されている¹⁸⁾。精子形成能が完成するにはFSHのみならずTの作用も必須なので¹⁹⁾、fertile eunuch症候群でもLHが完全に障害されているとは考えにくい。本症候群は思春期発達の初期にFSH上昇と僅かのLH上昇で造精機能が発達し、間脳視床下部の何等かの異常で、次いで起こるべきLHの急上昇が遅れたまま留まった状態とも考えられる。このように考えると、fertile eunuch症候群、思春期遅延症、ゴナドトロピン単独欠損症の間に臨床像上、様々の移行型が存在することがよく理解できる¹⁷⁾。

血中Tの値はKS, HEとも正常男子に比べて有意に低い。HEのT平均値はKSのそれよりさらに低かった。KSの中には正常値を示すものも数例存在する。このことは臨床的にHEがより性器発育不全の症状が強いこと、KSでは結婚して不妊以外には愁訴もなく正常な性生活を営んでいるものもかなり存在するという事実とよく一致している。HCGに対する血中Tの反応は、KSでは正常男子に比べて前値、反応値とも低かった。これは外因性ゴナドトロピンに対する睾丸Leydig細胞の予備能がKSでは少ないことを意味し、既に内因性のLHにより十分刺激されているためと考えられる。一方、HEではT基礎値および最高反応値がKSよりさらに低かったが、前値に比べよく反応しており、反応率は正常男子よりむしろ大であった。これ迄の報告から考えると、HEにおいて短期間のhCG試験でのTの反応が小さいのは、Leydig細胞の反応性に欠陥があるのでなく、Leydig細胞が外因性hCGに反応するには、予めゴナドトロピンにより刺激をうけてprimingされていなければならないためであろう⁷⁾²⁰⁾。このためある程度まで睾丸成熟の進んだfertile eunuch症候群のような症例ではhCGに対するTの反応が良好で¹⁷⁾、著者らの症例でもこれとよく一致した。

PRLの分泌は他の下垂体ホルモンとは異なり、視床下部のドーパミンによって抑制的に調節されているの

で、この部分の病変では高 PRL 血症を生ずることがある。KS のような原発性睾丸障害では血中 PRL 値に特別な異常を示さないが、HE ではその病変が間脳一下垂体系に存在するので、血中 PRL 値および TRH に対する異常反応を生ずることがある⁴⁾。著者らは下垂体腺腫摘除後もなお高 PRL 血症が続き睾丸機能低下を示した 1 例と、性器發育不全を主訴として来院し、高 PRL 血症のため精査を行い、下垂体 microadenoma と診断した 1 例とを経験した。

睾丸組織像も KS, HE にそれぞれ特徴的な所見が認められる。精細管の硝子化、生殖細胞の消失、間質における Leydig 細胞の結節様増生が KS の睾丸組織像の特徴である⁵⁾¹¹⁾。この変化は思春期以後に明らかになり、小児期には同年の正常男児とほとんど変りがないといわれている⁸⁾。著者らの今回の KS 群には 10 代症例が 7 名存在したが、すべて 15 歳以上であったため睾丸の障害はすでに成人例と同様に進行していた。一般に年齢の進んだ症例では睾丸組織障害の程度が大きく、また過剰 X 染色体の数が多くなると障害が増すといわれている¹¹⁾。KS の造精機能障害には症例により多少差があり、著者らの KS 群では 7 例で生殖細胞が保たれていた。このように KS で造精能のある精細管が残っていることは決して稀ではなく、精液中に精子を認める症例も報告されている⁶⁾¹¹⁾。間質の Leydig 細胞は見掛け上の増殖を示すのみで、睾丸全体としてはその数も少なく、それぞれの Leydig 細胞にも機能障害があると考えられる¹¹⁾。一方、HE の睾丸組織には精細管硝子化は認められず、大部分は小児の睾丸のような未熟な像を呈した。しかし HE 群中 15 例は精子形成過程がある程度進行しており、精細管に精子まで認められるものも 3 例あった。HE の睾丸組織所見も中枢の障害の程度により様々で、特に fertile eunuch 症候群と考えられる症例ではほぼ完全な精子形成を示すことが知られている¹⁶⁾。

睾丸機能不全症の治療方針を KS, HE に分けて考える。まず KS は性染色体異常に基づく不可逆的な精細管障害がその疾患の本質なので、妊孕性に関しては現在のところいかなる治療も有効たり得ない。従ってアンドロゲン補充療法が治療の主体となる。著者らがアンドロゲンデポ剤筋注により T 補充療法を行ったのは KS 67 例中 28 例であった。このうち 15 例、半数以上において陰茎、前立腺の發育、体毛、陰毛の発生、声変り、筋肉の發育および男性的体格の形成、性欲、勃起力の増強などの臨床効果が得られた。T デポ剤の投

与は KS 患者の血中 T 値を上昇させまた異常高値にある LH, FSH 値を下降させて、上記のような臨床効果をもたらす¹³⁾。さらに T 補充療法は KS において身体的治療効果のみならず、積極的で活発な性格を形成するなどの精神的効果ももたらすと言われている²¹⁾。しかし一方では著者らの KS 群には 1 年未満で T 療法を中止してしまったものが 8 例あった。これは患者に対する治療目的の説明不足で治療効果が患者の期待どおりでなかったり、女性化乳房の増強、体重の著増などの副作用の出現のためである。不妊を主訴とした患者で性器發育不全がそれほど顕著でなく、血中 T 値も正常に近い場合には、T 補充療法は必要でない。

HE の治療としてゴナドトロピン療法、テストステロン補充療法、LH-RH 療法がある。

ゴナドトロピン療法は HE に対して最も一般的に行われる治療法である。著者らの HE 群 67 例中 27 例に hCG 療法を行い、その中 10 例に睾丸重量の増大、停留睾丸の下降、血中 T 値の上昇に伴って陰茎の増大を初めとする副性器の發育、身体の男性的發育、性欲、勃起、射精力の増強をみるなど満足な成績を得た。しかしこれらの完成には 1 年近くの期間を要した。今回の成績では hCG 療法により精液中に精子を認めたのは 2 例のみであった。精子形成過程で精子細胞の成熟には FSH が必要とされるので造精機能の改善には LH 作用をもつ hCG のみでなく、FSH 作用をもつ human menopausal gonadotropin (hMG) を併用する必要がある²²⁾²³⁾。Fertile eunuch 症候群のようなゴナドトロピンの部分的欠損では hCG のみでも精子形成が完成するが、一般の HE では hCG により二次性徴を發育させて、妊孕性の必要とされた時点で hMG を併用する方法も考えられている⁶⁾。著者らの HE 群で hCG 療法を行った 27 例中半数以上の 14 例が、二次性徴発現効果が不満足なため治療を中止した。ゴナドトロピン単独欠損でも hCG 療法に良好に反応するものと、抵抗性のあるものがあることが知られている²⁴⁾²⁵⁾。一部の症例では長期 hCG 療法を続けたことにより産生された hCG 抗体が治療に抵抗性を示すためと考えられる²⁶⁾。

HE に対する T 補充療法を著者らは hCG 療法に効果を認めなかった 14 症例および妊孕性を諦め二次性徴出現のみを期待した 33 症例に行い、3/4 の症例で満足な結果を得た。Burger ら²⁷⁾は HE の 3 例に対しまず T を投与して二次性徴を完成させ、しかる後に hCG を用いて造精機能を導入し、妊孕性を獲得させたと報告して

いる。著者らは思春期遅延症の1例に対し、5カ月間T療法を行い、これにより二次性徴の発来をみたので治療を中止し、その後自然に内分泌機能と造精能が正常化した経験をもつ。前述のように思春期遅延症は経過をみるうちに自然に思春期が発来し完成するといわれている。しかし実際の臨床にはゴナドトロピン単独欠損症と鑑別困難であり、また性器発育不全が患者に与える心理的影響が極めて大きいので何らかの治療をせまられる場合が多い。T療法を3~6カ月行い、二次性徴の発現をみたらすぐこれを中止するという試みがなされることがある⁵⁾。この程度の短期間のT投与はHEに対して精細管の不可逆的变化はおこさないという報告がある²⁷⁾。

ゴナドトロピン単独欠損症は間脳視床下部におけるLH-RHの合成あるいは放出に欠陥があると考えられているので、この疾患の最も理論的な治療法はLH-RHの投与ということになる。事実、合成LH-RHの経時的皮下注射による治療の試みも報告されている²⁸⁾。しかしその後の研究で合成LH-RHは初めはLHおよびFSHの分泌刺激を生じ、内分泌機能も賦活されるが、治療を継続すると逆にLH、FSHの分泌を抑制し、血中LH、FSH値を下げて血中Tを去勢レベルにまで低下させるという逆説的の睾丸機能抑制現象が確認され、最近では合成LH-RHはむしろ睾丸機能抑制の目的で用いられている²⁹⁾。

以上の成績に基づき著者らは睾丸機能不全症の治療方針を次のように考える。KSでは性器発育が正常に近いものに対しては、ホルモン療法は行わない。患者の知能、性格に応じて疾患内容を説明し、妊孕性に関しては望みのないことを告げる。二次性徴発育が不十分なものに対してはT補充療法を行う。HEに対しては14~15歳迄は経過を観察し、この年齢を過ぎても思春期の徴候が全く現われない場合にはhCG療法を開始する。二次性徴が完成されても造精機能が不十分な場合にはhMGを追加する。HCGで効果の無い症例に対してはT療法を行う。

本論文の要旨は1985年第73回日本泌尿器科学会総会、シンポジウム“性分化の基礎と臨床”で発表した。

文 献

- 1) Fukutani, K., Isurugi, K., Takayasu, H., Wakabayashi, K. and Tamaoki, B.: Effects of depot testosterone therapy on serum levels of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with Klinefelter's syndrome and hypogonadotropic eunuchoidism. J.

- Clin. Endocrinol. Metab., 39, 856—864, 1974.
- 2) Isurugi, K., Wakabayashi, K., Fukutani, K., Takayasu, H., Tamaoki, B. and Okada, M.: Responses of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in various forms of testicular disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab., 37, 533—539, 1973.
- 3) 石田 肇, 岩動孝一郎, 福谷恵子, 細井康男, 高安久雄: 各種男子性腺機能不全および性分化異常疾患におけるhCGテストについて。日泌尿会誌, 69, 6—14, 1977.
- 4) 加藤 譲: プロラクチン分泌機能検査。ホと臨, 31増刊, 17—22, 1983.
- 5) Griffin, J.E. and Wilson, J.D.: Disorders of the testis and male reproductive tract. In Textbook of Endocrinology, 7th ed. p. 259—298, Saunders Co., Philadelphia, 1985.
- 6) 布施秀樹, 皆川秀夫, 伊藤晴夫, 島崎 淳, 片山 喬: Klinefelter 症候群の臨床的観察。日泌尿会誌, 74, 226—234, 1983.
- 7) Boyar, R.M., Finkelstein, J.W., Witkin, M., Papen, S., Weitzman, E. and Hellman, L.: Studies of endocrine function in “isolated” gonadotropin deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 64—72, 1973.
- 8) Ratcliffe, S.G.: The sexual development of boys with the chromosome constitution 47, XXY (Klinefelter's syndrome). J. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 703—714, 1982.
- 9) Santen, R.J. and Paulsen, C.A.: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 47—54, 1973.
- 10) Perwein, E.: Incidence of Klinefelter's syndrome. in Klinefelter's Syndrome, Bandmann, H.-J. and Breite, R., p. 8—11, Springer-Verlag, 1984.
- 11) 木川源則, 大島博幸: 性の分化と異常。p. 50—58, 医歯薬出版, 東京, 1983.
- 12) Murken, J. and Stengel-Rutkowski, S.: Klinefelter's syndrome in parental diagnosis: Incidence and consequence for genetic counseling. In Klinefelter's Syndrome, Bandmann, H.-J. and Breit, R., p. 24—28, Springer-Verlag, 1984.
- 13) 福谷恵子: Klinefelter 症候群における間脳—下垂体—睾丸系の内分泌学的研究。日泌尿会誌, 67, 954—967, 1976.
- 14) Bell, J., Spitz, I., Slonin, A., Perlman, A., Segal, S., Palti, Z. and Rabinowitz, D.: Heterogeneity of gonadotropin response to LHRH in hypogonadotropic hypogonadism. J. Clin. Endo-

- crinol. Metab., 36, 791—794, 1973.
- 15) Boyar, R.M., Wu, R.H.K., Kapen, S., Hellman, L., Weitzman, E.D. and Finkelstein, J.W.: Clinical and laboratory heterogeneity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43, 1268—1275, 1976.
 - 16) Faiman, C., Hoffman, D.L., Ryan, R.J. and Albert, A.: The “fertile eunuch” syndrome: Demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique. *Mayo Clin. proc.*, 43, 661—667, 1968.
 - 17) Smals, A.G.H., Klopopenborg, P.W.C., van Haest, U.G.J., Lequin, R. and Benraad, T.: Fertile eunuch syndrome versus classic hypogonadotropic hypogonadism. *Acta Endocrinol.*, 87, 389—399, 1978.
 - 18) del Pozo, E., Bolté, E. and Very, M.: Suprasellar disturbance in the syndrome of fertile eunuchoidism: Case report. *Acta Endocrinol.*, 80, 165—170, 1975.
 - 19) Winter, J.S.D. and Faiman, C.: Pituitary-gonadal relationship in male children and adolescent. *Pediat. Res.*, 6, 126—135, 1972.
 - 20) Santen, R.J. and Paulsen, A.: Hypogonadotropic hypogonadism. II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 55—63, 1973.
 - 21) Nielsen, J. and Sørensen, K.: The importance of early diagnosis of Klinefelter’s syndrome. In *Klinefelter’s Syndrome*, Bandmann, H.-J. and Breite, R. p. 170—187, Springer-Verlag, 1984.
 - 22) 岩動孝一郎: Gonadotropin deficiency による男子 hypogonadism 症例に対する hCG/hMG 併用療法についての検討. *日不妊学会誌*, 28, 189—196, 1983.
 - 23) 奥山明彦, 並木幹夫, 小出卓夫, 園田孝夫, 宇都宮正登, 伊東 博, 吉岡俊昭, 板谷宏彬, 西本直光, 水谷修太郎: 睾丸間質機能の検討. 第8報: 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対するゴナドトロピン長期投与の経験. *日泌尿会誌*, 74, 1205—1212, 1983.
 - 24) Check, J.H., Caro, J.F., Criden, L., Meltz, R. and Brownstein, K.: Leydig cell responsiveness with germinal cell resistance to gonadotropin therapy in Kallman’s syndrome. *Amer. J. Med.*, 67, 495—497, 1979.
 - 25) 近藤福次, 藤井敬三, 岡村康晴, 徳中荘平, 高村孝夫, 八竹 直: Kallmann 症候群の2例. *泌尿紀要*, 32, 192—134, 1986.
 - 26) Sokol, R.Z., McClure, R.D., Peterson, M. and Swerdloff, R.S.: Gonadotropin therapy failure secondary to human chorionic gonadotropin-induced antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 929—933, 1981.
 - 27) Burger, H.G., de Kretster, D.M., Hudson, B. and Wilson, J.D.: Effects of preceding androgen therapy on testicular response to human pituitary gonadotropin in hypogonadotropic hypogonadism: A study of three patients. *Fertil Steril*, 35, 64—68, 1981.
 - 28) Mortimer, C.J., McNeilly, A.S., Fisher, R.A., Murray, M.A.F. and Bessor, G.M.: Gonadotropin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. *Brit. Med. J.*, 4, 617—621, 1974.
 - 29) 岩動孝一郎: LH-RH アナログ製剤の臨床応用について—特に前立腺癌を中心にして—. *臨泌*, 39, 635—644, 1985.

(1986年3月7日受付)