視床下部性性腺機能不全症に対して LH-RH の 間欠的投与を行った 1 例

熊本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 上田昭一教授)

小笠原英幸 小川愛一郎 石松 隆志 上田 昭一

熊本労災病院泌尿器科 (医長: 工藤惇三)

工 藤 惇 三

PULSATILE ADMINISTRATION OF LH-RH FOR HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Hideyuki Ogasawara, Aiichiro Ogawa, Takashi Ishimatsu, Junzo Kudo* and Shoichi Ueda

Department of Urology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japan

(Director: Prof. Shoichi Ueda)

*Department of Urology, Kumamoto Rousai Hospital, Kumamoto, Japan

(Chief: Junzo Kudo)

A case of hypothalamic-pituitary failure is reported. A 28-year-old man who had been treated with testosterone for hypogonadism for two years was admitted to our hospital with the chief complaint of sexual problems.

The serum level of gonadotropins was very low and hypophysial responses to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) were good. Treatment was started with subcutaneous pulses of 10 μ g LH-RH every 120 minutes using a portable infusion pump. Gradually, his potency improved and ejaculation returned. The serum concentration of FSH, LH and testosterone increased to the normal range of adult males and the testicular volume increased rapidly from 5 ml to 14 ml after 13 weeks of treatment. Sperms appeared in the ejaculated fluid after 25 weeks and, after following 16 weeks, the concentration of sperms increased up to $20 \times 10^6/\text{ml}$.

Prolonged pulsatile subcutaneous administration of a low-dose of LH-RH at a physiologic frequency was an effective therapy for pubertal induction and maturation in hypogonadotropic hypogonadism due to hypothalamic-pituitary failure.

Key words: hypogonadotropic hypogonadism, pulsatile LH-RH

要旨: 症例は28歳男性。主訴は勃起不全, 射精不能。20歳を過ぎても二次性徴発現せず, 過去に2年間テストステロンの補充療法を受けていた。内分泌学的検査では LH, FSH, テストステロンいずれも低値であり, LH-RH 負荷試験では, LH, FSH とも反応を示し, 視床下部性と診断した。ポータブル自動注入器による LH-RH の間欠的皮下注を開始した。投与量は2時間毎に10 μ g, 1日量120 μ gとした。治療13週目までに精巣容量は約14mlと約4倍に増大し射精可能となった。さらに, LH, FSH およびテストステロンも正常範囲まで増加し, 治療25週目に, 精液検査にて精子の出現を見た。この治療法は, LH-RH を自然の分泌のリズムに模倣して補うという点で生理的であり, 良好な二次性徴の発現を見た。

キーワード: 視床下部性性腺機能不全, LH-RH 間欠的投与

緒 言

性腺機能不全症はその障害部位により精巣原発性, 下垂体性, 視床下部性と分類されそれぞれに欠乏したホルモンを補充することが望ましいと思われる。しかし最終的にテストステロン投与に頼らざるを得ない症

例も多く, 満足 of いく成績は得られにくい。今回われわれは, 視床下部性性腺機能不全症と診断した患者に対して, LH-RH の間欠的投与を試み, 良好な治療効果を得たので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：28歳，男性。

主訴：勃起不全，射精不能。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：小学校までは特に異常はなかったが，中学校入学後も，陰毛，腋毛，ひげおよび変声の発現がなく，また勃起頻度は少なく，射精は一度も経験しなかった。1983年（22歳時）に，近医泌尿器科を受診し性腺機能不全症の診断の下に，テストステロンの補充療法を受け，変声，陰毛，腋毛の出現，陰茎の増大，また勃起の増強を見たが，治療中全身に発疹が出現し，2年間で治療を中止した。その後腋毛の減少および勃起不能となり，1989年6月当科受診し，精査治療目的で同年7月入院となった。

現症：身長182.5cm，体重55kg，指極長187cmとやせ型で，ひげはなく，腋毛はまばらであったが，陰毛，陰茎は正常と思われた(図1，2)。精巣容量はオーキドメーターによる測定で，右3ml，左4mlと小さく，前立腺は扁平で触知困難であった。なお嗅覚および視野は正常であった。

入院時検査成績：末梢血液像：RBC $469 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，WBC $5,640 / \text{mm}^3$ ，PLT $18.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 。血液生化学所見：T.P. 6.8g/dl，Alb 4.0g/dl，GOT 18U/l，GPT 15U/l，BUN 13.1mg/dl，Cr 0.7mg/dl，Na 140mEq/l，K 3.7mEq/l，Cl 104mEq/l。尿検査：異

図1 初診時全身像

図2 初診時外陰部像

図3 LH-RH 連続負荷試験。100 μg /日，7日間投与，第7日目

常所見なし。染色体検査：46XY，正常核型。X線学的検査：経静脈的腎盂造影，尿道造影，頭部単純写真で異常所見なし。内分泌学的検査：FSH 1.0mIU/ml，LH<0.5mIU/ml，テストステロン26ng/dlといずれも低値。プロラクチン9.6ng/ml，GH<0.3ng/ml，TSH 2.4 μU /ml， T_3 1.3ng/ml， T_4 9.0 μg /dl，ACTH 49pg/ml，コルチゾール12.6 μg /dlといずれも正常範囲。LH-RH試験では低反応であったが，1日100 μg ，7日間投与によるLH-RH連続負荷試験では，第7日目にFSH，LHともに正常値上限までのピークが認められた(図3)。精巣組織所見：精細管は未熟で内径も小さく，管壁の弾性線維の発育が不良であった。また精子細胞以降の分化は見られず精祖細胞及び精母細胞の減少と未熟なSertoli細胞が見られた。間質のLeydig細胞も未熟であった(図4)。

これらの検査成績より，視床下部性性腺機能不全症と診断し，ニプロ社製ポータブル自動注入器（SP-3I）

図4 精巣組織生検像 (H.E. 染色, $\times 270$)

図5 自動注入器装着状態

を使用して LH-RH の間欠的皮下注を開始した (図5)。投与量は、中井らによる LH-RH 治療研究会の報告¹⁾にしたがい、2時間毎に $10\mu\text{g}$ 、1日量 $120\mu\text{g}$ とした。治療開始後、徐々に、体重、筋力、腋毛、ヒゲの増加が認められた。また13週目で、精巣容量は、右14

ml, 左16ml となり、前立腺もくるみ大で、ともに正常大となった。さらに勃起の増強があり、射精可能となり、25週目に精液検査にて精子の出現を見た。治療開始後21週目の内分泌学的検査では、FSH 9.6mIU/ml , LH 2.5mIU/ml , テストステロン 554ng/dl と正常範囲となった (図6)。また、この時の LH-RH 試験では、30分値で FSH 11.3mIU/ml , LH 7.0mIU/ml の上昇が認められ反応良好であった。

考 察

視床下部性腺機能不全症に対しては、従来ゴナドトロピン (hCG/hMG) 療法あるいはテストステロンの補充療法が行われてきたが、近年 LH-RH、自動注入器の開発が進み、その臨床応用が可能となってきた^{1)4)~8)}。LH-RH およびゴナドトロピンの分泌動態に関しては思春期初期に、特に睡眠中のパルス状分泌が開始され、成人男性では1日中90~120分を1周期とする分泌放出が起こるとされている²⁾³⁾。LH-RH の分泌障害に基づくと考えられる本症に対して、LH-RH を自然分泌のリズムに模倣して補うことは、より生理的であると思われる。その結果、良好な二次性徴の発現特に精巣容量の著しい改善が認められるとされている⁴⁾。また hCG/hMG 療法と比べ性成熟が徐々にすすむため骨端線の閉鎖が緩徐であり、下垂体性小人症合併例に対して身長伸びも期待できるという報告もあり¹⁾⁴⁾、さらに夢精を見やすいという特徴もある。

従来の治療法との関係については hCG-hMG 療法から変更し反応良好であったという報告⁷⁾もあり、また本例のようにテストステロン補充療法後に良好な反応を示したことと合すると従来の治療法からの変更も困難ではないと思われる。

図6 臨床経過

この治療法の問題点として、投与方法、治療期間及び妊孕性獲得の可能性等がある。投与方法に確立されたものではなく、今回われわれは1回10 μ g、1日120 μ gで治療開始したが、本例の投与量の約1/8～2倍で治療効果を見た症例が報告されている^{1)4)～8)}。一方、投与量を増量しても効果が現れない症例も見られ、これらは、視床下部、下垂体系の障害の程度の差あるいは睾丸のLeydig細胞のゴナドトロピン受容体の限度などによるものと言われている⁹⁾。本例では、精巣容量が治療開始13週目で約4倍に増加したが、一般に男性の思春期発来には数年を要するとされ、治療方法が性急であったという懸念が残る。性急な治療のために、患者が情緒不安に陥った報告⁸⁾もあり、より自然な思春期発来の為には、経過を見ながら、少量からまた夜間のみの投与方法も検討する必要があると思われる。

治療期間については、治療開始年齢、治療効果にもよるが、二次性徴の確立、造精機能の導入、妊娠の成立をみるまでと考えている。妊孕性獲得の問題については、Hoffmanら⁶⁾は6例中3例で精子の出現を、さらにMorrisら⁷⁾は10例中3例に妻の妊娠を見たと報告している。本例でも精液検査にて射精の出現を見ており、その後16週目で、20 $\times$ 10⁶/mlまで増加している。今後精子濃度の増加を期待し、注意深く見守っていきたいと考えている。

結 語

視床下部性腺機能不全症の患者に対して、LH-RHの間欠的投与を試み良好な治療効果を得た。自動注入器の常時携帯、治療費が高価という欠点もあるが、頻回通院の必要がなく、有用な治療法と思われた。

文 献

- 1) 中井義勝, 井村裕夫, 熊原雄一, 清水直容, 中川光二, 吉水 馨, 五十嵐正雄, 中島博徳, 若林一二, 尾形悦郎, 高倉公朋, 鎮目和夫, 出村 博, 入江実, 日比逸郎, 諏訪誠三, 加藤精彦, 吉見輝也, 富田明夫, 新実光朗, 藤田拓男, 高原二郎, 斎藤史郎: Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-

RH)による視床下部性腺機能障害者の治療に関する研究. ホと臨床, 35, 595—610, 1987.

- 2) Nakai, Y., Plant, T.M., Hess, D.L., Keogh, E.J. and Knobil, E.: On the sites of the negative and positive feed back actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinol.*, 102, 1008—1014, 1978.
- 3) Belchetz, P.E., Plant, T.M., Nakai, Y., Keogh, E.J. and Knobil, E.: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 202, 631—633, 1978.
- 4) 藤本昌敏, 加藤精彦, 大山建司, 草野正一, 東田耕輔, 朝山光太郎, 市村一義, 雨宮 伸: Hypogonadotropic hypogonadism に対する LHRH 間歇的持続皮下注療法について. ホと臨床, 35, 337—341, 1987.
- 5) 布施秀樹, 角田秀典, 石井弘之, 高原正信, 島崎淳: 低ゴナドトロピン性性腺不全症に対する LH-RH の間歇的投与. 日不妊会誌, 33, 99—104, 1988.
- 6) Hoffman, A.R. and Crowley, W.F.: Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of lowdose gonadotropin-releasing hormone. *New Engl. J. Med.*, 307, 1237—1241, 1982.
- 7) Morris, D.V., Jones, R.A., Wheeler, M., Sonksen, P. and Jacobs, H.S.: The treatment of hypogonadotropic hypogonadism in men by the pulsatile infusion of luteinizing hormone-releasing hormone. *Clin. Endocrinol.*, 21, 189—200, 1984.
- 8) Stanhope, R., Abdulwahid, N.A., Adams, J., Jacobs, H.S. and Brook, C.G.D.: Problems in the use of pulsatile gonadotrophin-releasing hormone for the induction of puberty. *Hormone Res.*, 22, 74—77, 1985.
- 9) 伊藤晴夫, 島崎 淳: 低ゴナドトロピン性性腺不全症におけるホルモン療法. ホと臨床, 34, 221—227, 1986.

(1991年5月14日受理)