男子慢性血液透析患者における性ホルモン環境と睾丸容量 の変化について

矢島 愛治 星野 真希夫 小川 良雄 桧垣 昌夫

吉田 英機 今村 一男 小川 肇*

昭和大学泌尿器科 都南総合病院泌尿器科*

(昭和 63 年 11 月 7 日受付)

key words : 男子慢性血液透析患者, 性ホルモン, 睾丸容量, 透析期間

〈要旨〉

男子慢性血液透析患者における睾丸機能について, 内分泌環境の変化と, 睾丸容量の変化を検討した。

内分泌環境の検査として, 末梢血中の LH, FSH, PRL, testosterone, estradiol, ACTH, cortisol および亜鉛について測定し, 睾丸容量については orchidometer と, より客観性を得るために超音波断層法による測定も行った。症例は 15 例の男子慢性血液透析患者であり, 対照として血中 BUN, Cr が正常値を示した 23 例を用い, 比較検討するとともに男子慢性血液透析患者については, 特に透析期間と内分泌環境, ならびに超音波断層法による睾丸容量の変化について検討した。

1) 男子慢性血液透析患者群と対照群における内分泌環境, ならびに orchidometer による睾丸容量の比較

男子慢性血液透析患者群では, 対照群と比較し, LH, FSH は有意に高値を示し, testosterone と orchidometer による睾丸容量は有意に低値を示した。

2) 男子慢性血液透析患者における透析期間と内分泌環境, ならびに超音波断層法による睾丸容量の関係

透析期間と LH, FSH は有意な正の相関を示し, testosterone は有意な負の相関を示した。しかし, 超音波断層法による睾丸容量は透析期間と有意な正の相関を示し, 透析期間が長くなるほど, 睾丸容量が増大するという結果を得た。

これらのことから, 男子慢性血液透析患者では明らかに睾丸機能の低下を認める一方で, 睾丸容量はむしろ増大していくという結果となり, 男子慢性血液透析患者の睾丸における間質の浮腫, 結合組織の増加の結果として, 睾丸容量が増大する可能性が示唆された。

Endocrinological environment and testicular volume in male chronic hemodialysis patients

Aiji Yajima, Makio Hoshino, Yoshio Ogawa, M. D., Yoshio Higaki, M. D., Hideki Yoshida, M. D., Kazuo Imamura, M. D., Hajime Ogawa, M. D.*

Department of Urology, Showa University School of Medicine ; Department of Urology, Social Insurance Tonan General Hospital*

Changes in the endocrinological environment and testicular volume of male chronic hemodialysis patients were studied. Peripheral blood serum levels of LH, FSH, PRL, testosterone, estradiol, ACTH, cortisol and zinc were measured. Testicular volume was measured by means of an orchidometer as well as by ultrasonography in order to obtain the most objective evaluation possible. There were 15 chronic hemodialysis patients and 23 controls whose serum levels of BUN and Cr were within the normal range.

We also evaluated relationships among factors such as duration of hemodialysis, endocrinological environment and testicular volume measured by ultrasonography in chronic hemodialysis patients.

矢島 愛治 昭和大学泌尿器科

〒142 品川区旗の台 1-5-8 (03-784-8560)

Serum levels of LH and FSH were significantly higher and levels of testosterone were significantly lower in

chronic hemodialysis patients than in controls.

Testicular volume measured using an orchidometer was significantly less in chronic hemodialysis patients than in the controls.

Although, positive correlations were observed between duration of hemodialysis and serum levels of LH and FSH, an inverse correlation was found between duration of hemodialysis and serum levels of testosterone. A positive correlation, however, was detected between duration of hemodialysis and testicular volume as measured by ultrasonography. Testicular dysfunction was observed clearly in chronic hemodialysis patients, however, testicular volume was increased in relation to the duration of hemodialysis.

From these results, it appears that testicular volume increased due to interstitial tissue edema and proliferation of connective tissue.

緒言、目的

男子慢性血液透析患者における性ホルモン環境については、すでにいくつかの報告がある¹⁻⁵⁾。また、睾丸容量に関しては腎機能正常者に比較し萎縮していると述べた報告^{5,6)}はあるものの透析期間との関係について検討した発表はない。今回、我々は男子慢性血液透析患者における性ホルモン環境について末梢血中の血清 LH, FSH, PRL, estradiol (E_2), cortisol, 亜鉛, 血漿 testosterone (TS), ACTH の各々の値から検討するとともに orchidometer, および超音波断層法による睾丸容量との関係についても検討を加えた。また、上記の各々の測定値と透析期間の関係についても検討した。

方法

対象は、昭和大学病院泌尿器科、およびその関連施設において、週3回の血液透析を受けている27歳から64歳まで、平均年齢48.3歳の男子慢性血液透析患者15例(透析患者群)で、透析期間は最短7か月、最長119か月、平均57.1か月である。これら15例の患者に対しては、high performance membrane による血液透析は行わず、腎不全の基礎疾患、あるいは、合併症に糖尿病を有する症例は除外した。また、当科外来を受診し、血清 BUN, Cr が正常値を示した35歳から60歳まで、平均47.9歳の男子患者23例を対照群とした。

測定項目、および方法は、両群とも末梢静脈血中の血清 LH (第一 RI 社製キット, RIA 2 抗体法), FSH (第一 RI 社製キット, RIA 2 抗体法), PRL (第一 RI 社製キット, RIA 2 抗体法), E_2 (第一 RI 社製キット, RIA 2 抗体法), 血漿 TS (栄検化学社製キット, RIA 2 抗体法) であり、透析患者群では血清 cortisol (Baxter 社製キット, RIA 固相法), 亜鉛, 血漿 ACTH (緑十字社製キット, RIA 2 抗体法) も測定した。睾丸容量の測定は、両群とも orchidometer による測定を施行し、透析患者群では超音波断層法による測定も施行した。超音波断層法による測定は、副睾丸部を2本の指ではさみ固定し、睾丸の反対側より端触子をあて副睾丸部に向けた

図1 透析患者群と対照群の血清 LH 値の比較

ときの最大断面の長径を a, 短径を b とし, $4/3 \times \pi \times \{(1/2 \times (a/2 + b/2))\}^3$ の式を用いて睾丸容量とした。睾丸容量は, orchidometer によるもの, 超音波断層法によるもの, すべて左右いずれか大きい方を採用した。なお, 有意差の検定は, t-検定により行った。

結果

1. 透析患者群と対照群との比較

LH は, 透析患者群では, 84.9 ± 90.7 mIU/ml (mean ± SD) (29~290 mIU/ml) であり, 対照群の 14.8 ± 5.6 mIU/ml (7.1~29 mIU/ml) に比し, 有意に高値であった ($P < 0.01$) (図1)。FSH は, 透析患者群では, 30.9 ± 28.0 mIU/ml (9.5~100 mIU/ml) であり, 対照群の 12.3 ± 6.2 mIU/ml (2~29 mIU/ml) に比し, 有意に高値で

図 2 透析患者群と対照群の血清 FSH 値の比較

図 4 透析患者群と対照群の血漿 Testosterone 値の比較

図 3 透析患者群と対照群の血清 PRL 値の比較

オルヒドメーターによる
睾丸容量 (ml)

図 5 透析患者群と対照群の睾丸容量の比較

あった ($P < 0.01$) (図 2). PRL は、透析患者群では、 26.9 ± 23.4 ng/ml (9.3~96 ng/ml) であり、対照群の 9.

7 ± 2.7 ng/ml (4.7~17 ng/ml) に比し、有意に高値であった ($P < 0.01$) (図 3). TS は、透析患者群では、 3.5 ± 0.9 ng/ml (1.8~5.0 ng/ml) であり、対照群の $6.1 \pm$

図6 透析患者群におけるオルヒドメーターによる睾丸容量と超音波断層法による睾丸容量の比較

図7 透析期間と血清 LH 値の相関関係

2.3 ng/ml (2.27~15.0 ng/ml) に比し、有意に低値であった ($P<0.01$) (図4)。 E_2 は、透析患者群では、 36.7 ± 7.4 pg/ml (24.1~48.5 pg/ml) であり、対照群の 30.9 ± 17.5 pg/ml (7.6~96.9 pg/ml) に比し、有意差を認めなかった。Orchidometer により測定した睾丸容量は、透析患者群では、 11.9 ± 3.5 ml (7~20 ml) であり、対照群の 15.0 ± 3.2 ml (8~20 ml) に比し、有意に低値であった ($P<0.01$) (図5)。

2. 透析患者において、超音波断層法による睾丸容量

図8 透析期間と血清 FSH 値の相関関係

測定の有用性を検討した。

Orchidometer による睾丸容量 x と超音波断層法による睾丸容量 y の相関関係は、 $y=1.22x-5.39$, $r=0.927$ ($P<0.01$) で、有意の相関を認めた (図6)。

3. 透析期間とホルモン、亜鉛の値、及び orchidometer, 超音波断層法により測定した睾丸容量の相関

透析期間と LH は、 $y=1.72x-13.23$, $r=0.622$ ($P<0.01$) で有意な正の相関を認めた (図7)。透析期間と FSH は、 $y=0.48x+3.16$, $r=0.569$ ($P<0.05$) で有意な正の相関を認めた (図8)。透析期間と TS は、 $y=-0.01x+4.29$, $r=-0.507$ ($P<0.05$) で有意な負の相関を認めた (図9)。透析期間と PRL, ACTH, E_2 , cortisol, 亜鉛は有意な相関を認めなかった。透析期間と orchidometer により測定した睾丸容量は、 $y=0.06x+8.45$, $r=0.610$ ($P<0.05$) で有意な正の相関を認めた (図10)。透析期間と超音波断層法により測定した睾丸容量は、 $y=0.08x+4.50$, $r=0.621$ ($P<0.01$) で有意な正の相関を認めた (図11)。

そこで、睾丸容量と LH, FSH, TS との相関について検討した。なお、睾丸容量は超音波断層法による測定の方が、より客観的であると考え、超音波断層法による測定値を採用した。LH と睾丸容量は、 $y=0.03x+7.22$, $r=0.549$ ($P<0.05$) で、有意な正の相関を認めた (図12)。FSH と睾丸容量は、 $y=0.08x+6.71$, $r=0.524$ ($P<0.05$) で、有意な正の相関を認めた (図13)。

図 9 透析期間と血漿 Testosterone 値の相関関係

図 10 透析期間とオルヒドメーターによる睾丸容量の相関関係

図 11 透析期間と超音波断層法による睾丸容量の相関関係

図 12 血清 LH 値と超音波断層法による睾丸容量の相関関係

一方、TS と睾丸容量は、 $y = -2.29x + 17.19$, $r = -0.490$ ($P < 0.05$) で、有意な負の相関を認めた (図 14)。このことから、長期慢性血液透析患者では、ホルモン環境が悪化するにもかかわらず、全体として腎機能正常者に比較し、睾丸容量は小さいものの、次第に増大していく結果を得た。

考察

男子慢性血液透析患者では、睾丸機能低下が存在するとの報告がある^{1~4)}。今回、我々の検討結果でも、透析患者群は対照群に比し、血中 TS 低値、LH、FSH 高値であり、過去の報告とほぼ同様の結果であった。透析期間

と性ホルモンの関係は、透析期間が長くなるにつれて、血中 TS は低下していき、LH、FSH は上昇していく結果であった。特に、FSH については FSH 高値は、造精機能障害を強く反映し、男子長期慢性血液透析患者においても認められ、FSH 高値を示す患者では腎移植を施行しても、造精機能に関して予後は不良であるとの報告もある⁴⁾。今回の検討では、透析期間が 77, 103, 119 か月の長期透析患者では、いずれも各々 FSH が 80, 100, 68 mIU/ml と高値を示し透析期間が上記 3 例より少ない 11 例は、いずれも、FSH の値は正常値を示した。これらのことから、睾丸機能と透析期間は密接な関係にあり、透析期間が長くなるにつれて機能低下が進行していくという考え方を示唆するものであった。

血中 PRL は、男子慢性血液透析患者では、睾丸機能低下に対して、LH の睾丸間質細胞に対する感受性を高

図 13 血清 FSH 値と超音波断層法による睾丸容量の相関関係

図 14 血漿 Testosterone 値と超音波断層法による睾丸容量の相関関係

めるため高値を示すという報告⁷⁾や、腎不全の結果、体内に蓄積された guanidinosuccinic acid が PIF (prolactin inhibiting factor) の作用を抑えるため高値を示すとする報告⁸⁾がある。我々の結果では、透析患者群は対照群に比し、PRL は有意に高値を示したものの、透析期間と有意の相関を示さなかった。このことは、前述の報告から岩動⁹⁾が述べているように、透析期間の睾丸の機能異常の結果としての高 PRL 血症は認めるものの、この高 PRL 血症は透析期間とは関係ないと思われた。

血中 cortisol は、今回の検討の結果、15 例の男子慢性血液透析患者のうち 9 例が、正常値 (3.7~13.0 $\mu\text{g/dl}$) を越える高値を示し、この点で Cushing 症候群と似かよったホルモン環境にあると言える。なお、ACTH は、15 例の中で 3 例のみが正常値 (30.0~60.0 $\mu\text{g/ml}$) を示し、他の 12 例は正常値以下の値を示した。Cushing 症候群でも睾丸萎縮、血中 TS の低値を示すとする報告^{10,11)}もあり、その点でも男子慢性血液透析患者と似かよっているため、これら 15 例の患者の睾丸機能低下と、血中 ACTH 低値、cortisol 高値との関連性を検討した。しかし、cortisol、ACTH とともに透析期間と有意の相関を示さず、男子慢性血液透析患者において、次第に睾丸機能が低下していくという事実とは、関連性が少ないように思われた。

血中亜鉛は、透析患者では減少しており、透析液に亜鉛を加えたところ、血中 TS の上昇とともに、性機能が回復したとの報告¹²⁾がある。今回の検討結果では、血中亜鉛が正常値 (65~110 $\mu\text{g/dl}$) を下回った症例は、15 例中 5 例のみであり、そのうち血中 TS が正常値以下を示したのは 2 例のみであった。また、透析期間と血中亜鉛は有意の相関を認めなかった。以上より、男子慢性血液透析患者における睾丸機能低下と血中亜鉛は、ほとんど関連性がないように思われた。しかし、精液中には、金属

の中でも亜鉛が高濃度に含有され¹³⁾、精子によって取り込まれ、精子の活動に役立っていることが、推測されるという報告¹⁴⁾があり、男子慢性血液透析患者における睾丸機能低下と精液中の亜鉛濃度との関連性を、今後検討していきたいと考えている。

睾丸容量については、今まで、睾丸容量測定に際しては orchidometer が一般的であったが、今回、超音波断層法による計測を施行し、orchidometer による計測値と有意の相関を認めた。このことより、超音波断層法による計測も有用であると思われた。

睾丸容量は、全体として透析患者群は対照群に比し、小さいという結果であったが、男子慢性血液透析患者では、睾丸が萎縮していることに関しては精細管の萎縮等が考えられる¹⁵⁾。今までにも報告があるように睾丸容量と睾丸機能は正の相関を示すということから考えると、この結果は納得できるものである。しかし、透析導入後も睾丸機能低下が次第に進行していくにもかかわらず睾丸容量が少しずつ増大していくという結果が得られたが、これは一見、逆の関係とも考えられる結果であった。このことに関しては、男子慢性血液透析患者では、睾丸の間質の浮腫、結合組織の増加が認められるという報告¹⁷⁾もあり、これらが次第に著明となっていくことなどが考えられ、組織学的検査を含めた検討が必要と思われる。

結論

1. 男子慢性血液透析患者では、透析期間とともに、睾丸機能が低下していくことが示唆された。
2. 透析期間とともに、睾丸容量の増加が認められた。

本論文の要旨は、第 33 回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) Guevara A, Vidt D, Hallberg MC, Zorn EM, Pohlmann C, Wieland RG : Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent hemodialysis. *Metabolism* 12 : 1062-1066, 1969
- 2) Distiller LA, Morley JE, Sagel J, Pokroy M, Rabkin R : Pituitary-gonadal function in chronic renal failure : The effect of luteinizing hormone-releasing hormone and the influence of dialysis. *Metabolism* 24 : 711-720, 1975
- 3) 松垣昌夫, 岩動孝一郎, 藁和田滋, 小林克巳 : 血液透析患者における血中プロラクチンおよびゴナドトロピン値の動態について. *透析会誌* 11 : 347-348, 1978
- 4) 松浦謙一 : 慢性腎不全における視床下部-下垂体-精巣系機能に関する研究. *日本不妊学会雑誌* 26 : 17-33, 1981
- 5) 川西泰夫, 今川章夫, 平石攻治, 黒川一男 : 透析患者の勃起機能と精巣機能. *透析会誌* 20 : 851-854, 1987
- 6) Schmitt GW, Shehadeh I, Sawin CT : Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. *Ann Intern Med* 69 : 73-79, 1968
- 7) Bartke A, Dalterio S : Effects of prolactin on the sensitivity of the testis to LH. *Biol Reprod* 15 : 90-93, 1976
- 8) 藤村昭夫, 川東正範, 中村 肇, 東福要平, 能登 稔, 秋山 敬, 木藤知佳志, 黒田満彦, 竹田亮祐 : 慢性腎不全における高プロラクチン血症 : グアニジン誘導体との関連について. *日腎誌*, 25 : 199-203, 1983
- 9) 岩動孝一郎 : 腎不全患者の内分泌環境-性ホルモン-. *腎と透析* 24 : 61-65, 1988
- 10) Gabrilove JL, Nicolis GL, Sohval AR : The testis in Cushing's syndrome. *J Urol* 112 : 95-99, 1974
- 11) 鎮目和夫 : クッシング症候群の概念と症候学. *内科 Mook*, 50-58, 金原出版, 1984
- 12) Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith Jr JC : Reversal of uremic impotence by zinc. *Lancet* ii : 895-898, 1977
- 13) 石神囊次, 百瀬剛一, 志田圭三 : 男性副性器と精液, *泌尿器科内分泌学*, 29-40, 金原出版, 1976
- 14) Saito S, Bush IM, Mackenzie AR, Whitmore Jr WF : The effects of certain metals and chelating agents of the motility of dog epididymal and ejaculated spermatozoa. *Invest Urol* 4 : 546-555, 1967
- 15) 進藤和彦, 天本太平, 斉藤 泰, 坂田 浩, 徳永 毅, 松尾喜文, 池田 稔, 牧野邦司郎, 関悦 治, 原種利, 高野真彦, 松尾栄之進, 堀田 寛, 木下 勝, 藤松眞一郎, 諸方弘文, 岩永 敦, 高木寛之, 中野信吾, 中村武久, 歙塚 寿 : 慢性透析患者の男性性腺機能について. *西日本泌尿器科* 33 : 440-446, 1971
- 16) 藤井光正, 川井修一, 清水芳幸, 越戸克和, 滝原博史, 橋本 治 : 男子不妊症診断の最近の話題. *西日本泌尿器科* 44 : 532-539, 1982
- 17) 大坪公子 : 透析患者の性, 妊娠, 分娩. *日本臨床特別号* 43 : 579-589, 1985