

思春期の男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療

田中 敏章

たなか成長クリニック

はじめに

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は発症頻度が少ないため、治療に関しても多数例での治療法を検討した報告は少ない。特に小児期に診断される例は少なく、治療法も成人に準じて行っているのが現状である。小児期は成長と2次性徴の成熟という特性があるため、それらの特性考慮した治療法が必要である。しかし、そのような治療法はまだ確立されていない。

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の診断

男子14歳を過ぎても2次性徴が発来しない場合は、性腺機能低下症を疑う。2次性徴の開始（男子においては精巣容量の4ml以上の増大）がみられず、性ホルモンが感度以下のときはhCGテストやLHRHテストを行う。hCGテストでテストステロンの低反応、LHRHテストで、ゴナドトロピンが低反応のときは低ゴナドトロピン性（中枢性）性腺機能低下症の場合が多いが、思春期遅発症との鑑別は必ずしも容易ではない。小児期早期より小陰茎、停留精巣、尿道下裂などの症状が診られることがあれば、診断の助けになる。また、無嗅症があれば、Kallmann症候群の可能性が高い。

ゴナドトロピンの基礎値が異常高値の場合は、高ゴナドトロピン性（原発性）性腺機能低下症と診断される。

通常低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を診断できる年齢は思春期年齢後半が多いが、成長ホルモン分泌不全性低身長症に伴う多発下垂体ホルモン欠損症（下垂体機能低下症）や脳腫瘍・下垂体腫瘍の場合には、健常小児の思春期年齢頃にLHRHテストやhCGテストを行うことで、より早期に診断が可能で、早期に治療を開始することにより、思春期遅発による心理社会的問題を回避できる。また小児期早期より小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症などの症状に気づいていれば、同様に早期の診断

も可能である。自然に思春期が来ない場合は、hCGテストに対するテストステロンの反応性が低く、LHRHテストに対するゴナドトロピンの反応も低い[1, 2]。

小児期の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療の実際

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の小児期からの治療は2次性徴の発現・成熟させるだけでなく、成人身長を正常化することも重要である。また精子の形成も重要な目的である。一般的に性腺機能低下症（成長ホルモン分泌不全症の合併を除く）の身長は正常範囲であるので、早期に診断された場合は、なるべく健常な子どもと同じような時期に思春期を誘導するのがよいと考えられるが、まだ2次性徴を健常小児と同じように緩徐に成熟させ、健常小児と同じだけの思春期の伸びを伸ばすことができるような治療法は、確立されていない。

性腺機能低下症では、成人身長に関しては、正常男性の成人身長まで伸ばすことは可能である。図1は、昔の症例であるが13歳過ぎてから診断された成長ホルモン分泌不全症を伴った下垂体機能低下症で、 $-6SD$ という著明な低身長であった。成長ホルモンと甲状腺ホルモンの補充で身長の促進を図った。毎年5cm前後の伸びが継続し、骨年齢(図の▲)は13歳台で停滞しているため、成長率は低下しなかった。19歳約160cmよりテストステロン注射による性腺補充療法を行って、最終的にhCG-FSH療法に切り替えて、24歳で169.7cmの成人身長に達した。

成長が止まるメカニズムは、長管骨の骨端線が閉鎖することにより骨が完全に大人の骨になってしまうためである。骨端線を閉鎖するホルモンは、男性も女性もエストロゲンであることが分かっている。エストロゲンは男性も女性もテストステロンからアロマターゼの働きで、エストロゲンが作られる。したがって性腺機能低下症では、性ホルモンの補充をしないと骨端線は閉鎖せず、男子では骨年齢が13歳台で停滞する。その間に成長促進治療を行うことで、診断が遅れた例でも成人身長を正常化することは可能である。しかし、適正な時期に性ホルモ

連絡先：田中敏章、たなか成長クリニック
〒158-0097 東京都世田谷区用賀2-36-7 ファミリー用賀1F
TEL：03-5432-5281
FAX：03-5432-5282
E-mail：toshi_tnk@tanaka-growth-clinic.com

ン補充がされないため思春期遅発に伴う心理社会的問題や、性ホルモンによる骨密度の上昇がなく骨粗鬆症などの問題が残る。

早く診断された例では、思春期年齢に性ホルモンを補充することにより思春期遅発に伴う心理社会的問題は回避できるが、成人身長が完全に正常化するかはまだ検討課題である。

図2は、1歳で診断された下垂体機能低下症の1例である。重症成長ホルモン分泌不全性低身長症、TSH欠損症で、MRIでは下垂体低形成、異所性後葉が示唆された。成長ホルモン、甲状腺ホルモンの補充療法により身長はすぐに正常身長に追いつき、前思春期は+1SD前後の身長SDスコアで成長した。健常男子の平均思春期開始年齢の11歳半頃より、ジヒドロテストステロン(DHT)軟膏(院内製剤)を陰茎およびその周囲に塗ることにより、外性器の成熟を図った。DHTは、エストロゲンに代謝されないもので、骨成熟には影響を及ぼさず局所に吸収されることにより陰毛と陰茎の発育を促す。DHT軟膏開始1年3ヵ月後には、精巣容量は3mlだが、陰茎はTanner3度、陰毛はTanner2度と2次性徴が進行した。患者の希望成人身長が175cmであったので、身長が160cmに達した13歳10ヵ月頃よりhCG1,000単位、FSH75単位の週1回の投与を開始した。以後hCGは徐々に増量し3,000単位週1回の投与で血中テストステロンは成人レベルに保たれており、FSHは150単位週1回の投与とした。成人身長は174.8cmで、精巣容量15ml、陰茎Tanner5度、陰毛Tanner5度となった。成長ホルモンは、1度中断してGHRP-2負荷試験を行って成人成長ホルモン分泌不全症の診断後、再開した。

男子ではこのようにテストステロンによる治療もhCG-FSH療法でも、治療開始してから10~15cm前後の伸びが期待できるというのが、私の経験であった。したがって、患者さんの希望成人身長との兼ね合いで治療開始時期を決めていた。骨盤位分娩による成長ホルモン分泌不全性低身長症に伴った性腺機能低下症5例の経験では、平均15.2歳でhCG-FSH療法週1回から開始し、平均身長172.6cmに達し、精巣容量は12ml以上になっていた。

通常は思春期年齢後半に診断され、治療を開始することが多い。そのときでも、性ホルモンの分泌低下のために、骨年齢は男子13歳ごろで停滞していることが多く、それ以後も骨年齢依存性に伸びは期待できる。

男子においては、精子を作ることはhCG-FSH療法を

身長・成長率グラフ

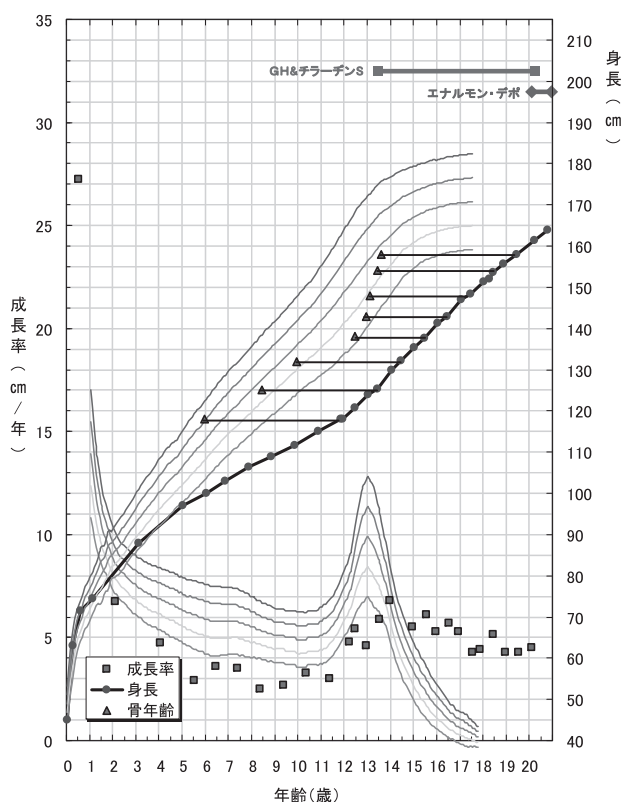


図1 診断の遅れた下垂体機能低下症の治療例

身長・成長率グラフ

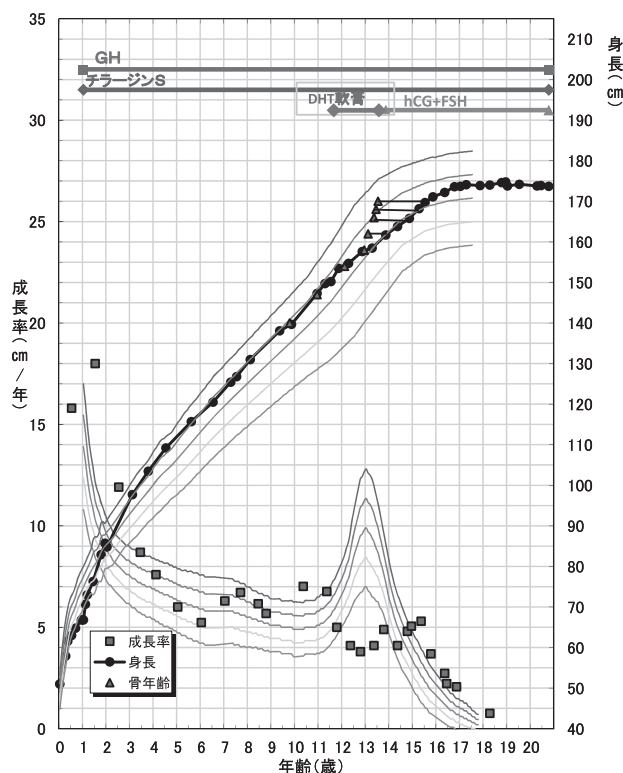


図2 小児期早期から診断・治療された下垂体機能低下症

行わなければならない。思春期前か思春期時期早期に診断した例では、2次性徴の発現・成熟だけならば、テストステロン製剤のエナルモン・デポ[®]による治療を行えばよい。挙児の希望があったらhCG-FSH療法に切り替える。しかし、テストステロン・デポ療法からhCG-hFSH療法に切り替える方法は、精子形成能の獲得をみた例も多く報告されているが、妊孕性が獲得される方法として確立しているわけではない。

成人期に造成機能の獲得のためには、ゴナドトロピン[®] 3,000単位を週2～3回およびゴナールエフ[®] 150単位を週2～3回皮下注射する。岡田ら〔3〕は、hCG 1,000単位を週3回前投与して血中テストステロンが正常化しても無精子の成人に対し、hCG 1,000～5,000単位の週2～3回投与とrFSH 150～300単位の週3回投与を併用した。その結果、18例中17例に精子形成がみられ、うち16例の精子濃度は $1.5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上であったという良好な成績を報告している。

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で造精機能を重視する場合には、最初からhCG-FSH療法を行うのがよい。私の治療方針としては、成人身長170cmを目標に、最初からhCG-FSH療法で開始する。患者本人にとっても、自分自身の造精機能があるかどうかを知っておくことは、以後の女性との交際などに重要であると思うからである。

早期に診断できた場合には、なるべく健常小児と同じような時期から治療を開始して、健常小児と同じようなゆっくりとした2次性徴を成熟させ、かつ正常成人身長が獲得できる治療法が理想的である。

大山ら〔4〕は2例の下垂体機能低下症に対して12歳代よりhCGを少量(50単位週1回)から投与しはじめ、4週ごとに100単位週1回、200単位週1回、500単位週1回と増量し、500単位週1回を12週続けてから1,000単位週1回に増量した。1,000単位で6ヵ月投与してから、hMG75単位を併用し、以後hCGとhMGを週2回に増やす方法により、治療開始してから成人身長まで30～35cm伸びてほぼ標準身長に達した。しかし、精巣容量は10～12mlとやや小さく、hMG(FSH)治療の検討が必要であるとしている。この伸びは、ほぼ健常男子の思春期の伸びと等しい。したがって、思春期年齢早期から非常に少量のhCG(+FSH)から投与することによって、健常小児と同様の思春期の伸びが期待できることが可能であることを示したわけである。

小児期の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療プロトコールの提案

上記のように、少量からの性腺補充療法が、生理的なゆっくりとした2次性徴の成熟と健常小児と等しい思春期の伸びが可能であることが示唆されたので、理想的な早期からの治療法を目指して、日本小児内分泌学会薬事委員会とMHH治療研究会の共同で、以下のようなプロトコールが提案されている。

1. テストステロン製剤による治療(男子)

中学入学より：エナルモン[®] 25mg 月1回筋注
 半年後： エナルモン[®] 50mg 月1回筋注
 1年後： エナルモン[®] 100mg 月1回筋注
 1年半後： エナルモン[®] 125mg 月1回筋注
 2年後： エナルモン[®] 175mg 月1回筋注
 2年半後： エナルモン[®] 200mg 月1回筋注
 成人期： エナルモン[®] 250mg 月1回筋注または、125mg 2週に1回

2. hCG-FSH療法

男子においては、以下の方法が提案されている。

中学入学より：ゴナドトロピン[®] 100単位 ギナールエフ[®] 12.5単位 週1回皮下注射
 半年後： ギナドトロピン[®] 200単位 ギナールエフ[®] 25単位 週1回皮下注射
 1年後： ギナドトロピン[®] 500単位 ギナールエフ[®] 50単位 週1回皮下注射
 1年半後： ギナドトロピン[®] 1,000単位 ギナールエフ[®] 75単位 週1回皮下注射
 2年後： ギナドトロピン[®] 1,500単位 ギナールエフ[®] 75単位 週1回皮下注射
 2年半後： ギナドトロピン[®] 2,000単位 ギナールエフ[®] 75単位 週1回皮下注射
 成人期(開始時)：ゴナドトロピン[®] 3,000単位 ギナールエフ[®] 150単位 週1回皮下注射
 成人期(妊孕性獲得)：ゴナドトロピン[®] 3,000単位 週2～3回 ギナールエフ[®] 150単位週2～3回皮下注射

男子のKallmann症候群などの先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症においては、hCG-FSH療法を行っても精巣容量がなかなか増大しない症例が少なからず存在する。そのような症例においては、hCG-FSH療法を行う前にFSH 75単位を毎日2～4ヵ月間皮下注射するこ

とで、それ以後の hCG-FSH 療法に対する反応性がよくなるという報告がある [5]。したがって、精巣容量が非常に小さい先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、FSH 75単位を2ヵ月毎日投与してから、hCG-FSH 療法に移行する方法も有力な治療法である。

小児期に診断される低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は症例数が少ないので、今後これらのプロトコールは、共同研究などでその有効性が検討されなければならない。

hCG-FSH 療法により造精機能が獲得されたら、精子を凍結保存して、以後テストステロン・デポ製剤に替える方法も現実的である。

近年の生殖技術の進歩により、乏精子症であっても体外受精は可能である。また顕微鏡を用いた精子採取法により精子が採取されれば、顕微授精も可能であり、Klinefelter 症候群で拳児の報告もある [6]。

おわりに

私の印象では、小児期に診断された低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で、成人して結婚して子どもをもうけている人は少ない。成人身長や造精能に関しては、良好な成績が得られているので、今後、早期の診断と治療開始によって、健常男子と同様な男女の交際ができるかどうかの心理的問題を検討する必要があるのではないかと思われる。

引用文献

1. Tanaka T, et al (1992) Predictability of sexual maturation by human chorionic gonadotropin (hCG) test and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) test in prepubertal boys with idiopathic growth hormone deficiency (GHD): An attempt to diagnose combined gonadotropin deficiency (GND) before puberty. Clin Pediatr Endocrinol 1, 21-25.
2. Sato N, et al (2003) The usefulness of GnRH test and HCG test for differential diagnosis between delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism in prepubertal boys. Jpn J Reprod Endocrinol 8, 49-53.
3. 岡田 弘, 他 (2006) 無精子であることを確認した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成誘導を目的とした遺伝子組換え型ヒト卵巣刺激ホルモン (r-hFSH) と胎盤性性腺刺激ホルモン (hCG) 併用療法の臨床的検討. ホルモンと臨床 54, 725-732.
4. 大山建司, 他 (2008) 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する二次性徴導入法の検討. 日児誌 112, 1667-1673.
5. Dwyer AA, et al (2013) Trial of recombinant follicle-stimulation hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 98, E1790-1795.
6. Davila Garza SA, Patrizio P (2013) Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol 25, 229-246.