

性腺機能低下症の基礎と臨床：最新のトピックス

小児科領域における性腺機能低下症

内木 康博

国立成育医療研究センター研究所内分泌代謝科

性腺機能の獲得は胎生期の性分化から内性器、外性器の形成、出生後の mini puberty を経て二次性徴の発来と完成にいたるまで主としてわれわれ小児科医が関わることが多い。出生直後に気づかれる場合は非典型的な外性器異常で気づかれるか、種々の症候群に特徴的な臨床症状をもって診断される場合もある(図1)[1]。また近年では、羊水検査で性染色体の異数性を指摘される場合もしばしば経験する。新生児期を過ぎると、次は二次性徴の遅延もしくは欠如をもって気づかれる。実際われわれが第49回日本小児内分泌学会に当科で経験した先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(CHH)33例の臨床像の報告をみると、初診時年齢は男性0~28歳(中央値12)、女性9~20歳(中央値17)と男児では新生児期に診断されている場合があり、逆に女児では遅くとも20歳までに診断されている。これら性腺機能低下症は原発性と二次性に分類され、原発性性腺機能低下を来す主な病態としては、性分化異常、小児癌治療によるものがあげられ、二次性性腺機能低下を来す病態としては先天性疾患、骨盤位分娩、脳腫瘍、外傷などによる複合下垂体ホルモン分泌不全症とKallmann症候群(KS)に代表される先天性のゴナドトロピン単独分泌不全症があげられる。小児内分泌の臨床において最も診断に躊躇するのは、性腺機能低下症に体質性思春期遅発症との鑑別である。鑑別の golden standard は18歳における思春期発来の有無であるが、患者の社会生活を加味するとそこまで経過観察をすることは難しい場合が多い。よってわれわれ小児内分泌科医は女子では14歳、男子で15歳の時点で思春期の発来を認めなければ性腺機能低下症を疑い精査を行う(図2)[2]。

診断には各症候群に特徴的な身体所見や外性器の思春期の進行の程度、成長率、およびゴナドトロピンや性ステロイド、染色体、LHRH 負荷試験、hCG 負荷試験、

必要であれば尿中ステロイドプロファイル、副腎皮質機能低下との合併を疑えば迅速 ACTH 負荷試験や CRH 負荷試験、複合下垂体ホルモン分泌不全を疑えば GH、ACTH、TRH の分泌刺激試験も行う。画像検査としては下垂体の MRI、内外性器の画像評価も必須である。近年の遺伝子診断の進歩で CHH を主症状とする疾患群である KS についてその原因遺伝子として *KAL1*、*FGFR1*、*FGF8*、*IL17RD*、*CHD7* などが知られるようになったが、一方同一変異でも表現型の多様さが報告されている。近年発表された consensus statement では CHH に種々の合併症を認めた場合、かなりの確立で病因遺伝子が確定できるとしている(図3)[1]。実際われわれは、難聴に虹彩異色症を認める Waardenburg 症候群と KS を合併した患者の *SOX10* に変異を同定した(図4)[3]。

治療において成長過程の性腺機能低下症の小児における性腺補充療法は成人とは異なり、その身長予後と良好な peak bone mass の獲得、二次性であればその妊孕性の獲得を考慮して行う必要がある。現在提唱されている治療プロトコールを紹介する。小児における性腺機能低下症の治療の肝要は正常思春期を模して二次性徴を誘導することである。すなわち内科における成人量の性腺補充療法を導入すると成人近い年齢に診断されすでに身長が十分獲得できている場合を除き身長予後が著しく損なわれる場合がある。またこの思春期を模倣する方法は男女で異なる。まず女子であるが、女子の性腺機能低下症で最も頻度が高い疾患の1つとしてわれわれがしばしば経験するのは、低身長と原発性性腺機能低下症を主症候とする Turner 症候群である。現在本疾患の多くは低身長を機に乳児期から小児期にかけて診断され、前思春期までは成長ホルモン補充療法を行われる。本疾患ではモザイク型などで思春期の自然発来を認める場合もあるが多くの場合思春期年齢になっても二次性徴の自然発来を認めず、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を認める。診断および成長ホルモン治療開始が遅い症例では身長がキャッチアップするのを待って思春期年齢以降に性腺補充療法を開始する場合もあるが、低年齢で診断、成長ホルモン補充療法が開始された症例では早くに歴年齢相当

連絡先：内木康博，国立成育医療研究センター研究所内分泌代謝科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL：03-3416-0181

FAX：03-5494-7136

E-mail：naiki-y@ncchd.go.jp

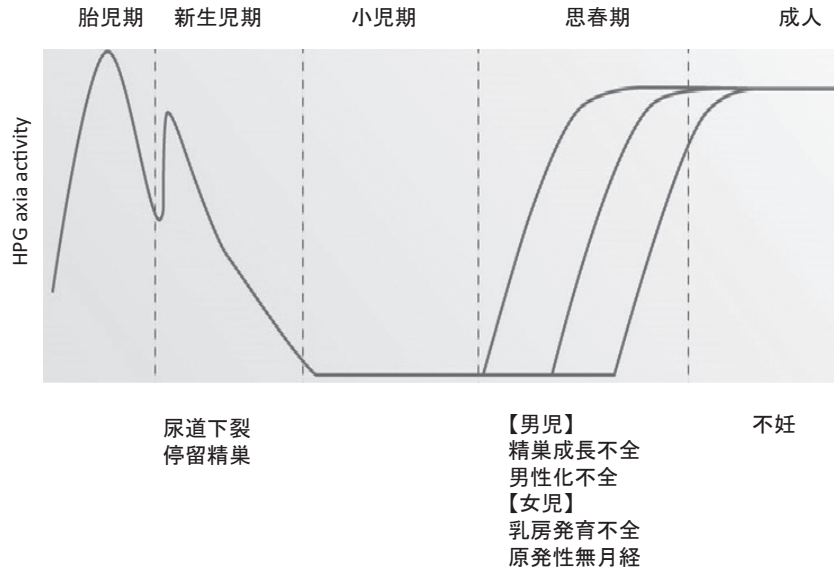


図1 HPG系の経年変化と性腺機能低下症で認められる症状

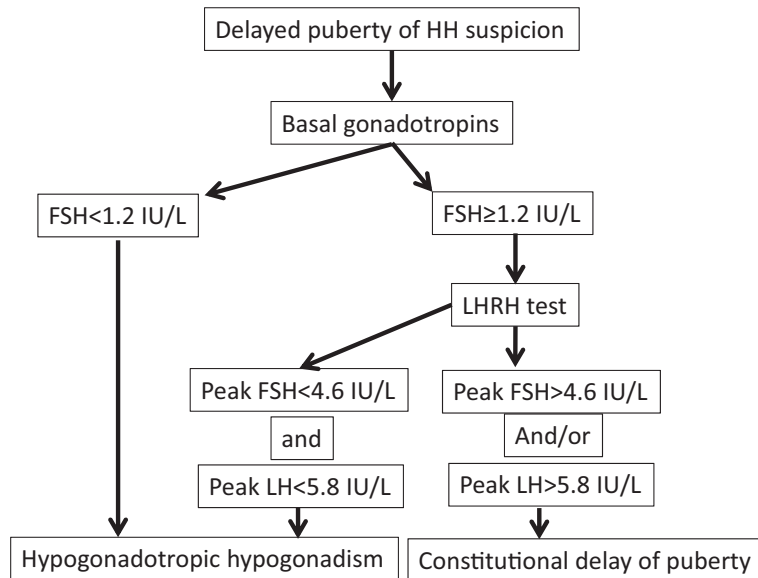


図2 体質性思春期遅発症と低ゴナドトロピン性性腺機能低下症との鑑別 (文献2より一部改変)

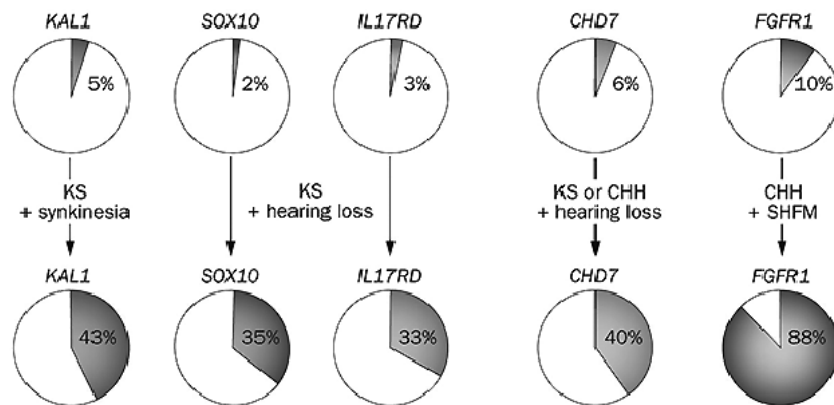


図3 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の合併症と遺伝子変異との関係 (文献1)



図4 思春期以降の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症男子の治療

身長SDスコアの改善が認められる場合が多く、この場合思春期年齢に少量のエストラジオールを成長ホルモンと併用して補充開始することが可能であり、成長予後も改善したとする報告もある[4]。このように女児では成人期までエストラジオールを増量し、年齢と身長が月経発来に相当と思われる時期にカウフマン療法に移行する。女児でhCG-rFSH補充療法へは多くは挙児希望した場合に移行する。

一方男子では同様に、思春期を誘導する方法として主に2つの方法がある。米国のconsensus statementには成人期までテストステロン補充を漸増していき、女児と同様に挙児希望時にポンプによるGnRHの自動間歇注入へ移行する。この方法では精巣の機能にかかわらず男性化と成人身長を獲得が可能であるが、精巣の発育は成人になって挙児希望するまで遅延することとなり、それでもポンプによるGnRHの自動間歇注入法開始後に造精能は獲得できるとされている。本邦ではテストステロン補充療法に続きhCG-rFSH療法に移行するのが一般的であるがテストステロン補充療法はhCG-rFSH療法と比べ医療経済的に優れ、自己注射の煩わしさも長く回避できるが本邦では毎月病院での投与が必要となる。その他に本邦で行われている治療は思春期の導入からhCG-rFSH療法で開始する方法である。この方法にも若干異なる方法があり、大山らが提唱するのはhCHを低用量で開始して漸増し途中でrFSHを併用する方法[5]、Tanakaらが報告したのはhCGとrFSHを同時に開始して漸増する方法[6]、それと近年Pitloadらが提唱しているrFSHを先行投与してのちにポンプによるGnRHの自動間歇注入に移行する方法がある[7]。いずれも治療による獲得身長は15cm前後と良好であるが、米国のconsensus statementや大山らも述べているようにhCGを先行投与する方法は投与前の精巣容量が4ml以下の場合には治療開始後の精巣の発育が不良であることが知られており、このことについてPitteloudらがLH刺激によるLidig細胞からのテストステロン分泌

がFSHに暴露されていない未成熟なSertori細胞の成長を阻害すると説明している。よって治療開始前の精巣容量4ml以下の場合rFSH投与を先行させ、4ml以上の場合にはhCGを先行させるかもしくはhCG-rFSH同時に投与開始が推奨される。rFSHを先行させるプロトコルは連日rFSHを4ヵ月投与したのちポンプによるGnRHの自動間歇注入に移行する方法がPitteloudらが報告しているが、本邦では保険によるrFSHの自己注射で連日投与は困難であるためrFSH 75Uを週1回で開始後漸増し、2ヵ月投与して血中FSHの上昇を確認したのちにhCGを併用する方法を第25回臨床内分泌Updateで佐藤らが報告しているが造精能の獲得は良好であった。

これまで述べたように小児内分泌科医が関わる性腺機能低下症は、主に二次性徴の獲得と成人身長および骨密度の改善を目的として患者に関わるが多い。その後の挙児や生活習慣病の発現などは成人内分泌科医もしくは泌尿器科、産科医に委ねることとなるが、よりよい状態でトランジションできるよう今後も小児と成人診療科が連携して新しい知見を積み重ねていく必要がある。

引用文献

- Boehm U, Bouloux PM, Dattini MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tera-Sempere M, Quinton R, Young J (2015) European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. doi: 10. 1038/nrendo. 2015. 112
- Grinspon RP, Ropelat MG, Gottlieb S, Keselman A, Martinez A, Ballerini MG, Domene HM, Rey DR (2010) Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 2811-2818.
- Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, Horikawa R, Matsubara Y, Tanaka M, Ogata T, Fukami M, Naiki Y (2015) Loss-of-function SOX10 mutation in a patient with Kallmann syndrome, hearing loss, and ilis hypopigmentation. *Horm Res Paediatr* doi: 10. 1159/000436965
- Ross JR, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler G (2011) Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 364, 1230-1242.
- 大山健司, 中込美子, 小林浩司, 佐藤和正, 内田則彦, 佐野友昭, 大田正法 (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 *日小児会誌*112 (11), 1667-1673.
- Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, Kikuchi T, Tanaka H, Harada S, Miyata I,

Tanaka T (2015) Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol* 24, 37-49.

7. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boeppe PA, Lee H,

Loughlin KR, Dym M, Sluss PM, Crowley WF, Pitteloud N (2013) Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 98, E1790-1795.