

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の基礎と臨床

江夏 徳寿, 千葉 公嗣, 藤澤 正人

神戸大学大学院腎泌尿器科学講座

はじめに

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (MHH: Male Hypogonadotropic hypogonadism) は、投薬によって高い治療効果が期待できる数少ない男性不妊疾患であり、きちんとした診断と治療を行う必要のある重要な病態である。一方で症例数の少なさから、その治療効果や薬剤投与量、投与方法に関する十分なエビデンスが蓄積されているとは言い難い。本稿では、主に男性不妊症の観点からみた MHH の診断と治療について、基礎と臨床の両面から述べたい。

MHH の病態と疫学

MHH とは、視床下部-下垂体系の機能低下に起因するゴナドトロピン分泌不全による性腺機能障害と定義される。主症状として二次性徴の欠落や無精子症、性機能障害などを伴うため、本邦において多くは二次性徴の発現遅延をきっかけに小児科や内分泌内科で診断され、治療に関してはその後の生殖能力の評価も含め泌尿器科で行われることが多い。頻度は10万人に1~10人の割合と報告されており稀な疾患ではあるが、その原因としては、先天性では遺伝子異常によるものや、特発性のもの、後天性では脳の外傷や腫瘍によるものなど多岐にわたる [1]。先天性の MHH に関しては、Kallmann 症候群の原因遺伝子として発見された KAL1 遺伝子や FGFR1 遺伝子、PROK2 遺伝子などが報告され、その後も多くの遺伝子変異が同定されているが、これら全ての遺伝子変異を合わせても先天性 MHH の約 3 割程度を説明するにとどまっており、今後さらに原因遺伝子が発見されてくるものと考えられる。これらの遺伝子は嗅球の形成や GnRH の伝達、下垂体への刺激伝達などに関与することが分かっており、変異遺伝子の種類によって性腺機能低下症以外にも多様な表現型 (随伴症状) をもつことが知

られている。これらの随伴症状は、同一遺伝子の変異であっても個人差があり、種族による違いがあるといわれている。また、Oligogenicity と呼ばれるように、複数の遺伝子変異がオーバーラップすることが表現型の多様性や重症度に関与することも知られてきており、そのことも MHH の表現型の違いにつながっていると考えられている [2]。

診断と治療

MHH の診断において最も簡便かつ重要な位置を占めるのが血中のホルモン検査である。表 1 に示すように、主な男性不妊症は疾患によってホルモン動態が異なり、これによって閉塞性無精子症や非閉塞性無精子症との鑑別は比較的容易につけることができる。ホルモン検査によって MHH と診断された場合は、さらに頭部 MRI や服薬歴、視野検査、ホルモン負荷試験、場合によっては遺伝子検査を追加し診断を詰めていくことになる。ホルモン負荷試験としては、hCG 試験、クロミフェン試験、GnRH 試験が主に行われている (図 1)。hCG 試験は LH 作用をもつ hCG を付加することによって、テストステロン (T) の反応をみて原発性か続発性かの判断に用いる。クロミフェンは抗エストロゲン作用を有するため、ネガティブフィードバックを抑制することにより LH、FSH の産生を促進する働きがあるため、GnRH 試験と組み合わせて視床下部性と下垂体性の鑑別に有用である。すなわち、GnRH で反応があり、クロミフェンで反応がなければ視床下部障害と判断することができる。

MHH の治療概要としては、病態の主体である LH、FSH の補充が柱となる。具体的には、LH 作用を有する

表 1 主な男性不妊症のホルモン動態

	FSH	LH	T	PRL
正常	正常	正常	正常	正常
閉塞性無精子症	正常	正常	正常	正常
非閉塞性無精子症	高値	高値	正常/低値	正常
MHH	低値	低値	低値	正常
アンドロゲン不応症	高値	高値	高値	正常
高プロラクチン血症	低値	低値	低値	高値

連絡先: 江夏徳寿, 神戸大学大学院腎泌尿器科学講座
〒650-0017 神戸市東灘区岡本7-2-4-2
TEL: 078-382-6155
FAX: 078-382-6169
E-mail: nenatsu@med.kobe-u.ac.jp

hCG試験

投与方法：筋注
投与期間：3日間
採血：初回筋注後1~4日(早朝)
評価項目：T

クロミフェン試験

投与方法：経口
投与量：50mg
採血：毎日定時
評価項目：LH,FSH

GnRH試験

投与方法：静注
投与量：100 μg
投与期間：1回
採血：投与後30,60,90,120分
評価項目：LH,FSH

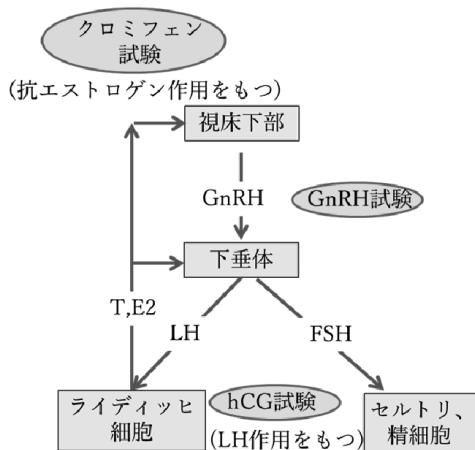


図1 ホルモン負荷テストの概要

hCG 製剤を用いることにより、ライディッヒ細胞を刺激しT上昇を促し二次性徴を引き起こす。また、FSH作用を有するFSH製剤もしくはhMG製剤を用いることによってセルトリ細胞、精細胞を刺激し精子の成熟を促す。場合によって、精子形成を望まない症例については、より簡便なT製剤を用いることもある。なお、GnRH製剤に関しては、間欠的投与が必要であり、投与方法が煩雑であることや治療成績があまり良くないことから、現在では負荷試験に用いられることがメインとなっており、治療に用いられることはほとんどない。なお本邦においてMHHは特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、治療費の減免がなされている。特に高額な遺伝子組み換えヒトFSH(h-rFSH)製剤使用患者には大きなメリットがある。

当院における治療成績

実際の治療成績について、当院で加療した67例中データ解析可能であった50例を対象に解析を行った。年齢は25.1±7.8歳(13~42歳)であり、治療期間は49.7±43.9ヵ月(6~144ヵ月)であった。治療に至る主訴としては二次性徴発現遅延が38%と最も多く、男性不妊(20%)、汎下垂体機能低下(20%)、射精障害(12%)、その他(10%)と続いていた。疾患の内訳としては先天性70%、後天性30%であり、全体の60%を特発性が占め最も多く、次いで頭蓋咽頭腫(12%)、下垂体腺腫(8%)、Kallmann症候群(6%)、頭部外傷(4%)となっていた。

治療としてはhCG製剤1,000~5,000IUを週2,3回で開始し、6~12ヵ月続行し精子形成が不十分な場合にhMG製剤(150IU)、もしくはr-hFSH製剤(150IU)を週2,3回投与で追加するという方針で行った。症例によって、治療当初から挙児希望のある場合は最初から

hMG、r-hFSH製剤を併用し、反対に今後も挙児希望がない場合はhCG製剤単剤のまま継続するかT製剤に切り替えた症例もあった。

表2に示す通りhMG製剤併用群、r-hFSH製剤併用群ともに、治療により精巣容量、外性器、陰毛のTannerステージは有意に改善し、勃起障害、射精障害についても著明な改善を認めた。ほとんどの症例はhCGのみでTの正常化と二次性徴の促進を認めたが、hCGのみで精子出現まで認めた症例は8例(16%)であった。継続的に精液検査を行っていた症例38例のうち76%に射出精子の出現を認め、そのうち約半数では精子濃度が正常範囲まで改善していた。hMG製剤、r-hFSH製剤の追加後、射出精子の出現までに要した期間は8.6±7.7ヵ月であり、精子濃度が1,500万/ml以上まで改善するまでの期間は14.2±8.9ヵ月であった。hMG製剤併用群とr-hFSH製剤併用群で精子出現率に有意差は認めなかったが、精子濃度が1500万/ml以上に改善する確率はr-hFSH群で有意に高かった。また、精子出現までの期間についてもr-hFSH併用群で有意に短かった(12.1ヵ月 vs 5.3ヵ月)。

さらに精子出現予測因子を調べるため、精子が出現した症例と出現しなかった症例を比較したところ、治療開始時の年齢、身体所見、ホルモン値などいずれも差は認めなかった。原因疾患についても解析したが、先天性においても後天性においても精子出現率は変わらなかった。さらに、hCG+r-hFSH(hMG)療法前のテストステロン補充療法(TRT)の有無についても精子出現率に影響しないという結果であった(表3)。

MHHの治療に影響する因子の考察

MHHの治療成績に関する報告は多数認めるが、稀な症例であることから1つひとつの報告の症例数は少な

表2 無精子症患者に対するhMG製剤とr-hFSH製剤の比較 (*Student's t-test, **Pearson's chi-square test)

	hMG (n=17)		r-FSH (n=15)		P-value
	治療前	治療後	治療前	治療後	
精巣容量 (ml)	6.1±5.2	9.4±3.7	6.2±4.6	9.4±4.3	0.77*
外性器 (stage)	2.6±1.1	3.9±0.7	2.3±1.1	4.2±1.2	0.24*
陰毛 (stage)	2.7±1.1	3.9±0.7	2.3±1.1	4.2±1.1	0.30*
精子出現 (%)	66.7%		86.7%		0.14**
精子>1500万/ml (%)	41.2%		80.0%		0.03**
精子出現までの期間 (月)	12.1±9.1		5.3±3.2		0.02*
精子>1500万/mlまでの期間 (月)	18.0±15.4		9.2±5.9		0.28*

く、10例前後の報告が多数を占める。また治療方法もhCG製剤単独であったり、FSH製剤を併用していても製剤の内容も異なることもあり、一概に比較することは難しい。Rastrelliらが報告したメタ解析によると、48論文の計897症例の解析にて75%の症例において精子の出現を認めている [3]。その中でhCG製剤のみを使用していた151症例についての精子出現率は47%に留まっており、FSH製剤を併用していた723症例の80%と比べて有意に低い結果となっている。FSH製剤の内訳ではhMG製剤 (77%)、精製FSH製剤 (81%)、遺伝子組み換えFSH製剤 (84%)と精子出現率が若干異なっているが有意差はついておらず、当科の成績とほぼ同じであった。一方、上述のように当科のデータではr-hFSH製剤の方がhMG製剤よりも精子出現までの期間が有意に短いという結果を得ているが、Sinsiらの報告でも同様の結果を示しており、さらにh-rFSH製剤使用群の方がhMG製剤使用群に比べて精子の直進運動率が高くなったと報告している [4]。これは、r-hFSH製剤がhMG製剤と比較し純度が高く、力価が大きいことや、組成が安定しており、製品間での力価のばらつきが少ないことが影響していると考えられる [5]。

hCG+FSH療法以前のTRTによる影響については、以前よりしばしば議論となっている。Tは視床下部、下垂体に作用しLH、FSHに対するネガティブフィードバック機構を有するため、精巣内T低下を来たすことにより造精機能に悪影響を与えたと考えられており、実際にいくつかの臨床研究においてTRTの既往がhCG+FSH製剤による精子出現率を低下させるとの報告がある [6-8]。しかしながら、TRTの既往は精子出現率に影響しないとの報告を認めており、最近のメタ解析でも

表3 精子の出現した症例と出現しなかった症例の比較検討 (*Student's t-test, **Pearson's chi-square test)

全体 N=38	射出精子 (+) N=29 (76%)	射出精子 (-) N=9 (24%)	P-value
治療開始年齢	26.4±8.1	25.3±11.1	0.11*
精巣容量 (ml)	7.5±5.5	6.4±5.1	0.29*
外性器 (stage)	2.9±1.7	2.5±1.6	0.14*
陰毛 (stage)	2.7±1.2	2.6±1.3	0.24*
FSH (mIU/ml)	0.9±0.3	1.1±0.7	0.74*
LH (mIU/ml)	0.6±0.4	0.5±0.2	0.42*
Testosterone (pg/ml)	0.8±1.2	0.5±0.9	0.86*
T正常化までの期間	2.3±2.4	2.5±2.5	0.78*
原因疾患	先天性19 後天性10	先天性5 後天性4	0.29**
治療前勃起	(+) 15 (-) 14	(+) 7 (-) 7	0.92**
治療前射精	(+) 6 (-) 23	(+) 1 (-) 13	0.26**
T製剤使用歴	(+) 3 (-) 26	(+) 0 (-) 14	0.21**

TRTの影響は否定されている [3, 9, 10]。われわれのデータでも同様にTRTの既往によって精子出現率に有意な差は認めていなかったが、いずれの報告も症例数は少ないため、現時点で結論を出すのは難しいと考えられる。

また、治療前の精巣容量や血中LH、FSH、T値と精子出現率の関係についてもしばしば議論されている点である。われわれの検討において精子出現を認めた群と認めなかった群で、いずれのパラメーターにも有意差を認めていなかったものの、精子を認めた群においてやや精巣容量が大きく、FSHが低値であり、Tは高めであった。精巣容量が大きい方が精子出現を認めやすいという報告は、現在まで多数認めており [11-14]、われわれの検討で有意差を認めなかったのもサンプル数の問題であった可能性はある。また、ベースのFSH値と精子出現率は負の相関を認めるという報告もあり [3]、これは、FSHがやや高い症例においては、原発性精巣機能低下や停留精巣などMHHとは別の因子が加わっていることに起因するものと考えられている [6]。

内分泌治療後のMHH患者の妊孕能について

上述の通り、MHHに対してhCG+FSH療法を行った場合、80%前後の割合で射出精子を認めることが分かっているが、実際の妊娠率や出産率に関しては大規模なデータがほとんどない。ただ精液所見が正常範囲まで改善した場合は、自然妊娠に至るとの報告は散見されており、実際に日常的に経験することである [15]。また、内分泌療法後も乏精子症に留まる症例についても、

人工授精 (IUI; Intrauterine insemination) や顕微授精 (ICSI; Intracytoplasmic sperm injection) を用いることによって妊娠が得られることが報告されている [16, 17]. さらに精子が出現しない症例に関しても, 顕微鏡下精巣内精子採取術 (Micro-TESE; Microsurgical testicular sperm extraction) を行うことにより精子が回収できること, さらに顕微授精により妊娠, 出産に至る症例があることが報告されている. あまり大規模なデータの報告は無いものの Micro-TESE による精子回収率は73~100%であり, 妊娠率は30~54.5%/周期と一般の非閉塞性無精子症患者に対する Micro-TESE の結果と比べると良好な結果が得られている [18, 19]. 以上の結果より内分泌療法後の MHH 患者は, 一般の男性不妊患者と同様のストラテジーで治療することができると考えられる. しかしながら, 遺伝子異常の場合は子孫に遺伝する可能性があることも留意しておく必要がある. 遺伝形式に関しては完全に明らかになっている訳ではないが, 伴性劣性遺伝 (KAL1遺伝子) や常染色体優性遺伝 (KAL2遺伝子) が報告されている [20, 21].

最適な治療ストラテジーの検討

先述したように, 当院の MHH に対する治療方針として, hCG 製剤1,000~5,000IU を週2, 3回で開始し, 6~12ヵ月続行し精子形成が不十分な場合に hMG 製剤 (150IU), もしくは r-hFSH 製剤 (150IU) を週2, 3回投与で追加するという方針で行っている. 自己注射ということで容量調整の際に1回の使用量ではなく, 注射の回数を減らしたいという希望がしばしば聞かれるが, それぞれの製剤の半減期が hCG 製剤で30~36時間, FSH 製剤で25~28時間であることを考えると hCG 製剤は週2, 3回, FSH 製剤は週3回の投与を基本として容量調整する必要がある. 容量調整方法としては二次性徴の発現などの治療効果の他に, 血中の T 値, E2 値を参考としている. すなわち, 投与後 T 値の上昇が不十分であった場合は hCG 製剤の容量を増やし, 逆に E2 値が50 pg/ml 以上なら減量している. E2 は T から転換することによって生じるため hCG 療法で上昇することがあるが, 下垂体にネガティブフィードバックを与え LH, FSH, T の低下を促すことや, 女性化乳房を引き起こすことが知られており, 正常な二次性徴や精子形成には好ましくないと考えられている [22].

また hCG + FSH 療法を行うにあたり留意しておく点として, 一定期間の治療の後ホルモン補充療法が不要になるケースがあるという点がある. Raivio らによると,

約10%の症例において, ホルモン補充療法中断後も射出精子が消失せず, 血中 T 値も正常範囲に保たれていると報告されている [23]. そのメカニズムとしては, 途絶していた内分泌伝達系の刺激がホルモン補充療法によって再活性化し, GnRH 産生細胞が働きを取り戻すというニューロン可塑性によって生じるのではないかと推察されているが, 明確な解は得られていない. いずれにせよ低用量の hCG + FSH 療法でも症状が落ち着いているような症例については, 患者と相談のうえでいったん治療を中断してみることも考慮されるべきである.

MHH の治療に際しては, 思春期に二次性徴の発達遅延を主訴に受診することも多いため, 思春期男児に対する内分泌療法の開始方法に関してもしばしば議論となる. TRT, hCG 療法などの内分泌療法は急速な二次性徴を促す一方で, 血中の E2 の上昇によって骨年齢の成熟と骨端線の閉鎖を引き起こすため, 内分泌療法によって身長の停止が引き起こされることが報告されてきた [24]. そのため, 急速に二次性徴を促すのではなく, なるべく健常小児と同じようなゆっくりとした二次性徴を成熟させることにより, 正常成人身長が獲得できる方法が提案されてきた. 大山らは12歳より hCG を少量 (50 単位週1回) から投与し始め, 漸増していく方法で標準身長に達したことを報告している [25]. 同様に日本小児内分泌内科学会薬事委員会と MHH 治療研究会の共同で, TRT 療法, hCG + FSH 療法のプロトコールが発表されている. これについては, 田中氏のレビューに詳細な解説がなされているので参照されたい [26].

最後に, 当科で挙児を希望する MHH 患者に対して用いている治療ストラテジーについて紹介する. 図2に示すように, 基本的には hCG 製剤3000単位週2回 + r-hFSH 製剤150単位週3回から開始し, 4週間毎に内分泌検査, 精液検査, 身体所見の確認をする. 精子形成が不十分な場合は増量を, にきびや女性化乳房等の副作用が出現したり E2 が50を超えるような場合は減量を行っている. また, 当科のデータや諸家の報告によると, 内分泌療法開始後3~6ヵ月で精子が出現することがほとんどであり, 8ヵ月以上無精子の状態が続く場合は Micro-TESE を推奨している. また, 高度乏精子症の状態が続く場合は IVF, ICSI を推奨している. 一方で精子形成が良好な症例に関しては一般の不妊症患者と同様にタイミング法から開始し, IUI, ART へとステップアップすることを推奨している. ステップアップのタイミングについては, いちおうの目安を決めているが, 実際には患者の年齢や希望に基づいて婦人科医と相談のうえで決められることが多い.

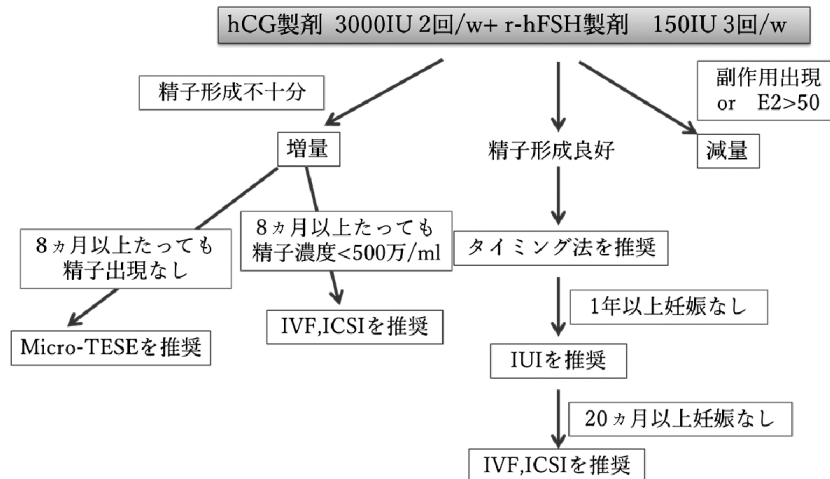


図2 子供を希望するMHH患者に対する当科の治療ストラテジー

おわりに

MHHに対する世間の認知度は以前と比べると高まっており、治療成績も向上している。とはいえ、治療方針については未だに確立されておらず今後も改良の余地があると思われる。今回われわれが提示した治療ストラテジーについても、今後の議論のたたき台の1つとしていただければ幸いである。

引用文献

- Bianco SD, Kaiser UB (2009) The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 5, 569-576.
- 佐藤直子 (2012) 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の分子遺伝学. *日生殖内分泌会誌* 17, 43-48.
- Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M (2014) Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2, 794-808.
- Sinisi AA, Esposito D, Bellastella G, Maione L, Palumbo V, Gandini L, Lombardo F, De Bellis A, Lenzi A, Bellastella A (2010) Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 33, 618-623.
- Bassett R, Dribergen R (2005) Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. *Reprod BioMed Online* 10, 169-177.
- Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ (2009) Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 801-808.
- Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ (2002) Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 17, 625-633.
- Anderson R, Kinniburgh D, Baird D (2002) Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3640-3649.
- Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E (1994) High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 131, 347-354.
- Okada Y, Kondo T, Okamoto S, Ogawa M (1992) Induction of ovulation and spermatogenesis by hMG/hCG in hypogonadotropic GH-deficient patients. *Endocrinol Jpn* 39, 31-43.
- Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ (2002) Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 17, 625-633.
- Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T (2005) Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 173, 2072-2075.
- Ishikawa T, Ooba T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M (2007) Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 88, 1697-1699.
- Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ (1988) Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 66, 1144-1151.
- Liu PY, Baker HG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ (2009) Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 801-808.
- Resorlu B, Abdulmajed MI, Kara C, Unsal A, Aydos K (2009) Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? A compar-

- son between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Fertil* 12, 204-208.
17. Zorn B, Pfeifer M, Virant-Klun I, Meden-Vrtovec H (2005) Intracytoplasmic sperm injection as a complement to gonadotrophin treatment in infertile men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Int J Androl* 28, 202-207.
 18. Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M (2004) ICSI using testicular sperm in male hypogonadotrophic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. *Hum Reprod* 19, 1558-1561.
 19. Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Isik A, Tuncay G (2009) Pregnancies achieved by testicular sperm recovery in male hypogonadotrophic hypogonadism with persistent azoospermia. *Reprod Biomed Online* 18, 455-459.
 20. Santen RJ, Paulsen CA (1973) Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36, 47-54.
 21. Ballabio A, Bardoni B, Carozzo R, Andria G, Bick D, Campbell L, Hamel B, Ferguson-Smith M, Gimelli G, Fraccaro M (1989) Contiguous gene syndromes due to deletions in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci* 86, 10001-10005.
 22. Resko JA, Quadri SK, Spies HG (1977) Negative feedback control of gonadotropins in male rhesus monkeys: effects of time after castration and interactions of testosterone and estradiol-17beta. *Endocrinology* 101, 215-224.
 23. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, Cole LW, Pearce SH, Lee H, Boepple P (2007) Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 357, 863-873.
 24. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 331, 1056-1061.
 25. 大山建司, 中込美子, 小林浩司, 佐藤和正, 内田則彦, 佐野友昭, 太田正法 (2008) 男性低ゴナドトロピン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, 1667-1673.
 26. 田中敏章 (2014) 思春期の男性低ゴナドトロピン性腺機能低下症の治療. *日生殖内分泌会誌* 19, 11-14.