

著書作成中の原稿

## 男子性腺機能低下症

小児から成人まで

岡本新悟

Male Hypogonadism from Childhood to Adult

Edited by

SHINGO OKAMOTO

お願い：

この原稿は1年先に出版を予定している「男子性腺機能低下症」の著作進行中の原稿です。私の40年の性腺疾患に対する集大成のつもりで書き始めました。文章を追加するたびにこのホームページで紹介して作成していく予定です。

初稿のためまずは思いつくまま書いており誤字、脱字などあると思いますが訂正と改訂を重ねながら完成まで持って行く予定です。最終的に患者さんの思いや経験なども紹介したいと思いますので、ご意見や辛かった思い出なども紹介して頂ければ幸いです。他の患者さんに勇気を与えてくれると思います。

ご意見は [iryousoudan-ok@hotmail.co.jp](mailto:iryousoudan-ok@hotmail.co.jp)

にお願いします。

## まえがき

私は長らく内分泌専門医として、特に成長障害と性腺機能異常を専門として研究を重ね多くの患者さんの治療を担当してきた。特に脳腫瘍術後の下垂体機能低下症に伴う性腺機能低下症や先天性の性腺機能低下症、中でもカルマン症候群の患者さんは全国から相談にこられている。今回多くの性腺機能低下症の患者さんを治療するなかで単にホルモンの補充療法だけでは満足できる治療効果が得られないことを痛切に感じこの本を書くことにした。私は医療の目的は身体的な病変を改善するいわゆる「病気を治す」だけでは不十分で、その病に伴う不安やコンプレックスを解消し夢をもって生きて行けるようにサポートすることであると信じている。この度この本を出版する動機となったのは特に性腺機能低下症ではホルモンの補充療法で外見的に改善できても本人が不安やコンプレックスを抱いている限り治療としては片手落ちであるということに気づいたからである。性腺機能低下症の治療の到達レベルであるエンドポイントは患者さんがコンプレックスから解放されパートナーを見つけ、そして結婚して子どものある幸せな生活をおくれることである。ホルモンの補充療法は血液中のホルモンの測定値を参考にできるために専門医にとっては比較的容易な治療であるといえる。しかし治療で二次性徴を完成させ正常の男性と同じレベルにまで治療できても彼らは女性と付き合ったり、ましてや結婚を申し込む勇気など出ないのである。そのため性腺機能低下症の治療は「ホルモン治療だけでなく本人が抱えているコンプレックスから解放するためのコンサルトも含めて治療である」と考えている。それと同時に私のライフワークとしている成長障害の早期診断により思春期年齢には発見し、同年齢の男子と同じように二次性徴を迎えさせて成人を迎えてもらうことである。そのために早期発見のためのスクリーニング法を考案し、また多くの専門の研究者の協力を得て遺伝子解析も進めている。最後にこの本から共感を得てこの領域の進歩に努力してくれるドクターがでてきてくれることを期待している。進行中！

## 目 次

### 第 1 章 性をどのように捉えるか

- 1.1 ヒトにとって性とは
- 1.2 性についての私の考え方
- 1.3 性に何らかの障害があった場合

### 第 2 章 男子性腺機能低下症の治療はどこまでできるか

- 2.1 男子性腺機能低下症のタイプと治療の選択
- 2.2 男子性腺機能低下症にたいする誤った治療とは

### 第 3 章 男子性腺の発生から分化そして発育まで

- 3.1 男子性腺機能低下症を理解するために
- 3.2 男子性腺の分化と発育をどのように理解するか
- 3.3 出生時から思春期初来までの男子性腺の発育
- 3.4 男性ホルモン (Te. テストステロン) とはいったい何者なのか

### 第 4 章 テストステロンの合成から分泌まで

- 4.1 テストステロンはどのように合成されるのか
- 4.2 副腎皮質と性腺でのステロイド合成系の不思議
- 4.3 テストステロンの分泌調節はどうなっているのか

### 第 5 章 男子におけるテストステロンの働きとは

- 5.1 雌性と雄性という観点から男子をどのようにとらえるか
- 5.2 成人におけるテストステロンの働きとは
  - 1. 妊孕能を発揮するための性腺機能の維持
  - 2. タンパク同化作用と筋組織の維持
  - 3. 造血能の維持と促進効果
  - 4. 糖質、脂質代謝に対する働
  - 5. 骨に対する作用
  - 6. 男子としての脳の機能維持
  - 7. 闘争本能への作用

### 第 6 章 男子性腺機能低下症が呈する症状とは

- 6.1 テストステロンの不足で何が起こるか

1. 胎生期から始まった場合
2. 出生直後から起こった場合
3. 思春期前の年齢から起こった場合
4. 思春期以降から成人期に起こった場合
5. 生殖年齢以降から老年で起こった場合

## 第7章 男子性腺機能低下症をどのように分類して理解すればよいか

- 7.1 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因疾患
- 7.2 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因疾患

## 第8章 どのような臨床症状と特徴から男子性腺機能低下症を疑うか

- 8.1 新生児期に注意する所見とは

## 第1章 性をどう捉えるか

### 1.1 ヒトにとって性とは

性腺機能異常について考える前にヒトにとって性とはいかなるものかを理解しておく必要がある。我々がモデルとして理解している動物にとっての性について今なお多くの研究がなされており、まだまだ未開の分野の多い領域である。しかし「性」というものを簡単に要約すれば生命の発生から進化の過程で「性」を礎とした雌性と雄性による遺伝情報の交換によって環境への適応と種の多様性が推し進められ生命体が発展してきたと見ることができる。われわれは生命の気の遠くなるような長い進化の過程の中で、自分はヒトとしての進化の一点に存在し日常生活を送っているのである。また見方を変えればわれわれは生命発生から現在までの進化の過程の全ての遺伝情報の集積とし存在し、次の世代への遺伝子の橋渡しとして「性」という最も根源的な機能に依存して世代を受け継いでいる。一方ヒトにとって「性」はこの根源的な種の保存という範疇をはるかに超えた機能を「性」に依存している。ヒトにとって「性」は確かに直視し難い一面があるが、それを内に秘めて多様でかつ豊かな人生を補償してくれている。われわれが日頃紐解く小説の半分以上は「性」をテーマにしており、またそのようなテーマがなくては人は好奇心を持たない。また音楽にしても多くは異性にたいする想いを歌っており「性」の上に成り立っていると言える。それほどヒトにとって「性」はわれわれの生活に深く根ざしており、われわれの命を支える礎の一つであると言える。私は特に内分泌でも成長障害と性腺機能異常について研究を続けてきたことから、私なりに「性」について理解して患者さんの治療にあたっている。

## 1.2 性についての私の考え方

私は以前、日本内科学会から「男子性腺機能低下症は見逃されている」という演題で教育講演を依頼されたとき「人にとって性とは何か」というテーマで私の考えを紹介したことがある。その1枚のスライドに次の様にまとめて私の思いを紹介した。

### 人にとって性とは何か

人にとって性とは

生命そのものに内在し

成長と発達の原動力となり

人とのコミュニケーションの大きな力となり

家族を構成するための最も基本的な要素である

それは人間社会を構成するための強力な力で

人生の喜びや悲しみ、そして悲劇をもたらし

芸術を生み出す大きな力でもある

「性」というものを一言で定義することは困難であるが、その概要を説明することで理解することができる。以上から人にとって「性」がいかに重要であり、生きることと切り離せない存在であるかが分かる。

## 1.3 性に何らかの障害があった場合

私は長らく内分泌専門医として多くの患者さんの診療に携わるなかで男子の性腺機能低下症を多く診てきた。脳腫瘍術後の性腺機能低下症や先天性の性腺機能低下症も多く経験し、特にカルマン症候群などは30例を超える患者さんが日本全国から相談にこられ治療を担当している。またクラインフェルター症候群もウェブサイトでも相談を受けていたことから多くの患者さんの相談に乗っている。それらの患者さんは診断がつくまで自

分の外性器が小児期から発育せず友人と比べて著しく見劣りすること、そして年齢が進むとともに体力や運動能力さらには気力面まで劣ることに気づき大きなコンプレックスを抱きながら生きている。好ましいと思う女性に恋心を抱いても自分の劣等意識のために付き合うことなど到底考えられないという。まして結婚などできるはずがないと失望し夢を描けない人生に自殺願望まで抱く患者さんがある。性に障害を持たない者にとって性は異性に興味を抱かせ恋愛から結婚そして子供をもち家庭生活を維持する根源的な力でありあえて意識して考えることない。しかし思春期年齢になっても二次性徴が初来せずいつまで経っても外性器がこどものようで大人の様になれない性腺機能低下症の患者さんにとってわれわれが普通に抱く人生の夢や希望が思い描けないのである。前項の「人にとって性とは何か」という記述をもう一度思い描いて頂ければ患者さんにとってそれらのほとんどが手の届かない自分には縁のない世界と見えてくるのである。私は多くの男子性腺機能低下症の患者さんを治療して治療を受けるまでの辛い思いを聞かせて頂いた。特に自分の性器に対するコンプレックスと声変わりや髭が生えない女性のような体形、さらには何をやっても他の男性より運動能力や体力面で劣る自分に自信を失っていた事を堰を切ったように私にその辛さを吐露してくれるのである。そして「ホルモンの補充療法を続けることによって正常の男性と同じレベルにまで外性器の発育を促し結婚して子供ができるようにもなります」と説明すると一転して希望が持てることを知って今までの辛かった思いが晴れて喜びで涙を見せる方もおられるのである。そして治療を受けて1, 2年後には見違えるように元気なたくましい男性として自信を持つことができその喜びを聞かせて頂くことができる。なによりも医師にとってうれしことは「先生に診てもらって本当に感謝しています。今子供がいる家庭をもつことができ本当に幸せです。」と毎年家族の写真入りの年賀状を送ってくれる患者さんが何人もあることである。それほど性腺機能低下症の治療は劇的な効果があり、患者さんに幸せをもたらす治療なのである。

その1例を紹介するが、今から30年前に私の外来に紹介された27歳の性腺機能低下症の患者さんであるが、嗅覚欠損を伴うことからカルマン

症候群と診断しゴナドトロピン療法を開始することになった。治療開始から半年頃から声変わりや髭が生え陰毛も現れ次第に二次性徴が完成するようになり本人も「治療ができるとは思ってもみませんでした」と喜んでくれた。本人も男性としての自信を取り戻し3年後には恋愛結婚で伴侶を得て3人の子どもを持つ父親として元気に生活している。その方は近々還暦を迎え孫の顔をみる様になっている。このような例は治療と心理的なコンサルトがうまく行った例で、せつかく治療で男性として完成にもって行っても思春期頃に心に刻みこまれたコンプレックスからなかなか女性と付き合うことでできず結婚できない患者さんがすくない。私はこの方々をなんとかしたいと常々考えているのである。

## 男子性腺機能低下症の治療はどこまでできるか

### 1.1 男子性腺機能低下症のタイプと治療の選択

男子性腺機能低下症の疾患ごとの治療については後ほど述べることにし、ここでは治療の概要とその効果について解説する。性腺系は基本的には脳内の視床下部という中枢が性腺の分化（受精卵から細胞が分かれそれぞれの機能を持った組織をかたち造る過程）から発育まで支配しており、下垂体からの性腺刺激ホルモンであるゴナドトロピンの分泌を刺激している。そして下垂体からは2種類のゴナドトロピンを分泌しており、その一つは黄体化ホルモン：LH(luteinizing hormone)で精巣に刺激を送ってテストステロン：Te (testosterone) という男性ホルモンの分泌を刺激する。もう一つのゴナドトロピンである卵胞刺激ホルモン：FSH( follicle stimulating hormone)は精巣の精細管で精子の形成を促すことになる。

**脚注：**LH, FSH はそれぞれ黄体化ホルモンと卵胞刺激ホルモンの略字であり女性の性腺に由来する名称である。男子においても LH、FSH が下垂体からのゴナドトロピンで全く構造も同じである。

Te は年齢に応じた血中濃度にセットされており、精巣と視床下部一



垂体系が一つのフィードバック機構の中で調節されている。それを頭に置いて男子性腺機能低下症を理解することが必要である。まず男子性腺機能低下症の根本的な問題は Te 分泌低下があることと、それによる二次性徴の欠如あるいは性腺機能の低下があるということである。この病態は疾患の如何を問わず見られる点である。その原因が精巣そのものによるか、あるいは視床下部か下垂体に原因があるかによって大きく二つに分類される。視床下部や下垂体に原因があって上述の LH, FSH の分泌が障害されその結果血中 Te が低値となるグループを低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (hypogonadotropic hypogonadism) と言う。このグループは本来性腺である精巣や外性器は正常として生まれてきており治療により正常近くまで改善できる。一方精巣そのものに異常があって Te の合成分泌ができないグループの場合フィードバック調節により下垂体からの LH, FSH が上昇する。しかし LH, FSH が高値にも関わらず精巣からの Te 分泌と造精能も障害される場合は原発性性腺機能低下症あるいはゴナドトロピンが高いために高ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (hypergonadotropic hypogonadism) と称される。

これらの男子性腺機能低下症に対する治療法としては欠乏する Te を補充するテストステロン療法と、ゴナドトロピン欠乏を補充するためのゴナドトロピン療法がある。テストステロン療法にはエナント酸テストステロンが、一方ゴナドトロピン療法としては LH 作用を有する胎盤から抽出される胎盤性ゴナドトロピン: hCG (human chorionic gonadotropin) と遺伝子組み換え技術で合成されたヒト FSH 製剤: rhFSH (recombinant human FSH) がある。治療の選択は低ゴナドトロピン性性腺機能低下症には欠損するゴナドトロピンを補充するゴナドトロピン療法を選択する。一方原発性性腺機能低下症にはテストステロン療法が原則でありゴナドトロピン療法には効果がない。その治療法の選択は視床下部—下垂体—性腺系のフィードバック機能を理解すれば自ずと理解できるものである。それが時に誤った治療を受けておられる患者さんがあり気の毒に思うことがある。

## 1.5 男子性腺機能低下症にたいする誤った治療とは

セカンドオピニオンで私のところに相談に来られる患者さんで、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であるカルマン症候群の患者さんがそれまでにテストステロン治療を受けておられた方が少なくない。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療の原則はゴナドトロピン療法であり、テストステロン治療を続けていると精巣はあるレベルから発育しないのである。そのような患者さんに精巣から分泌されるテストステロンで治療することは、女性がピルで避妊を行っているのと同じで、精巣の発育はある程度進めることができても精子形成が促せないことになる。これから結婚して子供を設けなければならないカルマン症候群の患者さんにはやってはならない治療である。ただ以前にテストステロン治療を行っておられてもゴナドトロピン療法に切り替えることによって精巣の発育を促し造精能を獲得することは不可能ではない。もし挙児を得てそれ以上子供がいらないとなるとテストステロン治療を続けるだけで十分である。そしてテストステロン治療は年齢に応じた量を生涯続けることになる。

## 第2章 男子性腺の発生から分化そして発育まで

### 3.1 性腺機能低下症を診断するという事とは？

性腺機能低下症の原因は多岐にわたる。その原因を明らかにすることは治療法の決定だけでなく治療効果としての妊孕能（挙児が得られるかどうか）さらには挙児を得た場合の児への遺伝の問題など多くの問題を解決するために必須の課題である。「性腺機能低下症」というのはある疾患の症候（伴う症状）を言っているだけであって診断そのものを言っているのでは無いのである。性腺機能低下症を診断するという事は、その原因となる病因を解剖学的あるいは生化学または染色体や遺伝子レベルで解明し、それによって性腺機能低下症を引き起こす病態を明らかにし、結果としての性腺機能低下症を説明できるまで明らかにできることである。要するに「病因」、「病態」、「症候」の3つをそろえて初めてその疾患を診断できたということである。

生まれつき嗅覚欠損という臭いが分からない男性で二次性徴の初来がない20歳の患者さんの場合、われわれは血中ホルモンの検査を行ってそれが低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断し、さらにホルモンの負荷試験を行ってゴナドトロピンが出ない原因が視床下部にあることを明らかにする。そして頭部MRIで嗅神経欠損を証明し、それによって嗅覚欠損を伴う視床下部性性腺機能低下症であることでカルマン症候群と診断する。しかしこれだけでは根本的な病因を明らかにしていないことになる。そこでわれわれは遺伝子解析を行って病因遺伝子を明らかにし、それが*KAL1* 遺伝子に異常があれば「*KAL1* 遺伝子異常によるカルマン症候群」と確定診断をくだす。

あるいは男性不妊で検査中の31歳では、ホルモン検査の結果血中Teが低く、ゴナドトロピンが高値の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症であれば染色体検査を行い核形が47,XXYであればクラインフェルター症候群と診断し、性腺機能低下の原因がX染色体過剰による精巣機能の抑制の結果であると診断する。カルマン症候群やクラインフェルター症候群はその原因まで解明することが可能な疾患であるが、性腺機能低下を明らかにできてもその病因が明らかにできない例（特発性として別に分類する）もけっして少なくない。まずは男子性腺機能低下の診断で病因まで明らかにするために性腺の分化と発育について診断へのアプローチに役立つ理解の仕方を説明する。性腺を理解するためには性腺の発生と分化から発育そして完成までを時間軸で理解することである。

### 3.2 男子性腺の分化と発育をどのように理解するか

「分化：differentiation」とは受精卵をスタートとして細胞分裂を繰り返す目的とするかからだの組織に分かれながら形造くっていく過程をいう。それについては多くのプロセスとそれは支配する遺伝子や酵素の働きが知られている。現在なお新しい遺伝子の働きが明らかにされつつあり、発見があるたびにその現象が納得のいくステップであることを知らされる。ここでは性腺機能低下症の原因を理解するためのメインストリートを紹介し、診断を確定するのにどのようなアプローチが必要かを説明する。男

児の場合、男子性腺は出生時すでに解剖学的には完成された状態として生まれてくる。われわれはその胎内での男子性腺の発生から分化といった最も劇的で不思議な変化を目にすることができないのである。しかし受精卵から桑実胚に分化し胎児の原型が形造られて、その過程で内胚葉(intermediate mesoderm)の一部から本来その細胞が有する遺伝子である *WT1*、*SF-1* といった遺伝子の働きによりまず bipotential gonad という男子性腺にも女子性腺にも分化が可能な組織である性腺原基が形造られる。そこに Y 染色体の一部である偽常染色体部(pseudoautosomal lesion)にコードされている受精卵が男子への道を進めるための *SRY*(sex determining region of the Y chromosome) と、*SOX9* (SRY-box9) といった遺伝子の働きで精巣が形成されて行くのである。この事実から性腺原器を男性側に分化させるかどうかは Y 染色体の有無に掛かっているということになる。そして精巣は Te を合成し分泌するライディヒ細胞(Leydgh cell)と精子形成を担当するための精細管を形づくるセルトリ細胞(Seltoli cell) から成っており、それはまず母体の胎盤から分泌される胎盤性ゴナドトロピン(hCG) の作用で精巣が発育し Te の分泌が促される。その Te の上昇がシグナルとなって視床下部から Gn-RH (gonadotropin releasing hormone) の分泌がスタートを切り、そして下垂体から LH, FSH の分泌が始まり、血中 Te の値が 200ng/dl から 500ng/dl といった思春期レベルの値に達する時期がある。そして6か月以降からは急速に低下して感度以下まで低下する。以降は視床下部—下垂体系が性腺の維持と発育、そして二次性徴を担当することになる。hCG による精巣の刺激から視床下部からのゴナドトロピンによる性腺の維持へのバトンタッチは胎生10週頃から行われるとされている。この受精卵からスタートして精巣と外性器が形づくられるまでを性分化の時期であり胎生期に遺伝子の働きとホルモンの作用によって進められると見ることができる。

要約すれば、胎生期の7週頃には男子性腺の原型は形つくられ、その後 hCG と下垂体からの LH,FSH の作用による精巣の発育とそれに伴う Te 分泌によって出生時には内性器、外性器ともに男子性腺としての分化が完成する。ここで忘れてはならないことは胎生期の Te の上昇は男子性腺に

働くだけでなく、脳にも作用して自分が男子であるという自覚、即ち gender identity の確立にも働いているということである。この胎生期における男子性腺の発育を性腺の分化から発育への準備期間とみることができる。後ほど説明することになるが、この胎生期の分化の時期にトラブルが起きると性分化障害といういわゆる男子性腺か女子性腺かの鑑別が困難な例や染色体が男性であるのに性腺が女性であるといったいわゆる半陰陽や性腺形成不全 (genital dysgenesis) となるのである。

### 3.3 出生時から思春期初来までの男子性腺の発育

男子性腺は出生時にはすでに原型が出来上がっており、出生時にその子が男か女かを判断するのに陰茎と陰囊があれば男子と判断して出生届を出すことが通例となっている。それが稀ではあるが大きな間違いであることがあり、実は女の子であったということが分かって改めて簡易裁判所を通して性の変更を行う例がある。そのような例については後ほど紹介するとして、正常の男子として生まれてきた男子が出生後どのような性腺の発育をたどるか紹介する。生まれてすぐの男の子の外性器である陰茎と陰囊はまさにつぼみのような外形であるが生後2, 3か月ころから少し大きくなって色紙沈着をともなってくることに気が付く、そして時には勃起することがある。これは生後2か月頃から2, 3か月間続く Te の上昇によるものでテストステロンシャワー (testosterone shower) とも呼ばれ、脳に働いて gender identity の確立に必要なピークであるとみなされている。そのピークは6か月後には低下し再び Te の値は感度以下の静かな時期を迎える。以降思春期初来の時期まで LH, FSH は低く Te も低値を維持している。

思春期初来を医学的にどの時期とするかは意見が分かれるところであるが、男子の場合血中 Te が上昇し始める頃からと見てよい。新生児期の血中 Te のピークを過ぎて性腺としては静かな時期の血中 Te 値は10 ng/dl 以下で、精巣容量も4 ml 程度であるがしかし思春期に入る10歳ころまでに血中 Te も20~30 ng/dl とゆっくりではあるが上昇してくる。そして精巣容量も6 ml 程度まで発育してくるがこの時期までは外見

上二次性徴という特徴はみられない。そしてある時期から急に血中 Te が上昇して精巣容量も増え陰嚢に色素沈着を伴いペニスも少しずつ大きくなり陰毛が見られるようになる。この二次性徴の初来を誘導する血中 Te 上昇のメカニズムについては次のように理解されている。新生児期から精巣は下垂体からのゴナドトロピンの刺激により維持されている。下垂体からの LH, FSH の分泌は視床下部からの GnRH ( gonadotropin releasing hormone) で刺激を受けているが、GnRH の分泌はフリッカーからの光のように鋭いピークを持つ分泌 (spiky release) で刺激を送っている。思春期年齢になると次第にその分泌の頻度が多くなり、またそのピークも高くなって結果的に LH, FSH の分泌が増強されることになる。この LH, FSH の分泌の頻度が増加する機序については次第に上昇してくる精巣からの Te によるポジティブフィードバックによる刺激や副腎皮質からの副腎アンドロゲンによるとされている。その情報の調節については近年視床下部のさらに上位のキスペプシン *KISS1* 遺伝子とその関連タンパクを介した調節系が明らかとなっている。そして一旦視床下部に火がつくとその後は一気に LH, FSH の分泌が増加してその結果精巣から Te 分泌が増加して二次性徴が完成に向かうことになる。思春期初来時期の血中 Te の上昇は劇的で初来前が 20ng/dl 程度であったのが半年後には 200ng/dl に、そして 1 年後には 400~500ng/dl にと、二次関数の曲線のような上昇を示してくる。思春期以降成人レベルの血中 Te は 500ng/dl~1000ng/dl の範囲にあり、男子の場合特に女性のような周期はなくほぼ年齢ごとに一定レベルを維持する。

### 3.4 男性ホルモン (Te. テストステロン) とはいったい何者なのか

私は Te を生命の進化という観点から眺めてみると非常に興味あるホルモンであると常々考えている。とくに「性」というものを考えるうえで Te が合成されるまでの経路をたどることによって発生学的な男性と女性の差異が明らかとなってくる。まず頭にいれておくべき事は発生の時点で性腺原器は女性型であるという点である。そこに男性ホルモンが作用して男性型の性腺となるのである。女性型の外性器とは膣の出口の左右に陰唇が

ありその上部に陰核がある。それが男性ホルモンの作用で陰唇は陰嚢となり、陰核は陰茎となるのである。私は小児の成長障害も専門としているため、生まれてきた男の子が実は女児であったという例を何例か見ている。それは先天性副腎皮質過形成症という副腎ステロイド合成系の 21-水酸化酵素が欠損する病気で、酵素欠損より上流の副腎皮質ホルモンが過剰となりその一部である副腎アンドロゲンが過剰となり男性ホルモンである Testosterone が過剰となるのである。この異常は胎生期の性腺の分化の初期から起こるために女性であるはずの性腺が男性型の性腺を持って生まれてくるのである。ただ陰嚢とみられる組織内には精巣はなく、膣や子宮そして卵巣は正常として存在する。私はこの疾患をみて性腺原器が女性型であるという事を実例をもって納得しているのである。そのような女性は治療として生後から副腎皮質ホルモンであるハイドロコチゾンを用いて、外性器の形成術を行うことによって女性型に戻すことができる。そして以降は正常の女児として発育し、成人すれば妊娠、出産も可能である。この疾患ほどわれわれに副腎皮質ホルモンの合成系のステップを教えてください、男性ホルモンの作用を実証してくれる疾患はない。

我々は 10 か月の胎内での生活の間に性腺原器が分化と発育を繰り返して、生まれたときには完成された男性型、女性型として生まれてくるのである。胎内での性腺の分化は最も劇的な事件であるがわれわれはそれを見るすべがなく、男も女も発生の時点で別物として生まれて来ると信じてしまっているのである。ことわざに「男は女から生まれる」と言われることは事実なのである。このことを知っておくことで、性腺形成不全や性同一性障害を容易に理解することができ、またひいては人間社会のルールである男女平等という考えの根源がここに有ると受け取ることができる。

## 第 4 章 テストステロンの合成から分泌まで

### 4.1 テストステロンはどのように合成されるのか

テストステロンはステロイド核を有するホルモンである。ステロイドホルモンは副腎皮質と性腺（精巣と卵巣）で合成され、ステロイド核を有す

るコレステロールをスタートとして側鎖切断酵素の働きでプレグネノロンが合成され、各酵素の働きによりステロイド核の特定の位置 (-3、-17、-21、-11、-18 など) に=O:ケト基や、-OH:水酸基、-COH:アルデヒド基が入ることで合成系が進み、最終的に3系統の最終産物であるアルドステロン、コーチゾール、副腎アンドロゲンが合成される (図0)。

そして性腺のステロイド合成系は副腎皮質でのステロイド合成の21-水酸化酵素が働く手前のプレグネノロンからprogesteroneを通してアンドロステンディオンが合成され、それが17位のケト基が水酸化されてテストステロンとなる (図0)。卵巣では同じルートで女性ホルモンであるエストラジオール (E2) が合成されるが、エストラジオールはテストステロンの3位のケト基が水酸化されてできるのである。

簡単に言えば性腺での男性ホルモン、女性ホルモンの合成系は同じステロイド合成系を使ってテストステロンがまず合成されそれをベースに3位の側鎖が水酸化されるだけで女性ホルモンのE2となる。テストステロンとエストラジオールとは側鎖が一つ違うだけで男性と女性の違いをこれほどまでに際立たせるのには驚きである。

#### 4.2 副腎皮質と性腺でのステロイド合成系の不思議

私は30年間以上医学生に内分泌疾患の講義を続けてきた。その時私は手作りのステロイド合成系マップ (図0) を使って説明している。説明しながらある時ステロイド合成系というものを進化という観点で直してみても驚いたことがある。なぜなら副腎皮質でのステロイド合成系と性腺でのステロイド合成系がオーバーラップしている点である。見方によれば性腺は副腎皮質でのステロイド合成系の一部を使っていると見ることができる。しかしこれを進化という目でみれば性腺系のステロイド合成系が先に存在し、種の保存を目的に働き、その系に新たな合成系を付け加えることによって副腎皮質でアルドステロンやコーチゾールなど生命維持に必要なステロイド合成系が付加されたとみることがもできる。なぜそのように考えるかという、前項で紹介した21-水酸化酵素欠損の先天性副腎皮質過形成症という疾患があるということである。即ちそのような疾患を有する



患者さんの副腎皮質が性腺型のステロイド合成系で生まれてきたということである。またこの 21-水酸化酵素欠損症が先天性副腎皮質過形成症のなかで90%以上の頻度であり、最も欠損しやすい「やられやすい」酵素であることが知られている。ほかにもステロイド合成系の酵素欠損には11 $\beta$ -

水酸化酵素や17 $\alpha$ -水酸化酵素欠損などがあるが稀である。合成系で酵素欠損を有することを進化で付加されてきた合成系の名残と見るなら、性腺系の合成系に、環境に順応できるようにナトリウムや水を取り込むアルドステロンやストレスに対応できるように働くコーチゾールの合成系を21-水酸化酵素以降に付け加えて進化したとみることができる。解剖学的にも泌尿生殖器としてとらえられている様に生殖器と副腎は同一発生であることからこの考えは十分理解でき、性腺形成不全を診察するうえで興味ある考えである。

#### 4.3 テストステロンの分泌調節はどうなっているのか

Teは精巣のライディヒ細胞(Leydig cell)から分泌されるが、精巣そのものが自分でTeを分泌しているのではなく下垂体からのゴナドトロピンによって分泌調整を受けていることは周知の事である。直接ライディヒ細胞に作用してTe分泌を刺激するのはLHで、さらにその上位の視床下部からのGnRH(LH-RH)で調節されている。Teは新生児期から思春期、そして成人期といった成長と発育に応じた血中濃度があり、その調節はこの視床下部—下垂体—性腺系といったフィードバック機構(feedback mechanism)によってセットされている。このフィードバック機構はさらに視床下部より上位にセットされているキスペプチン系を介した大脳辺縁系からの刺激も統合した大きな調節系によって支配されているのである。**図0** 女性では性周期があり以上の調節系にさらに卵巣から分泌されるエストロゲンE2の上昇が刺激となってLHをさらに分泌させ、排卵を誘発させるLH-surgeという特別のメカニズム(ポジティブフィードバック機構: positive feedback mechanism)があり、それをキスペプチン系が主導していることが知られている。現在この分野はまさに日進月歩の領域

で幾多の発見が見られている。

## 第5章 男子におけるテストステロンの働きとは

### 5.1 雌性と雄性という観点から男子をどのようにとらえるか

第3章で紹介したように性腺原器が女性型であり、それを男性化させる働きを担うのがテストステロンであると説明した。性の分化にテストステロンが必要であることは明らかであり、テストステロンの胎生期での一つの働きと言ってよい。さらに出生後早期のテストステロンシャワーは脳に働きジェンダーアイデンティティ（自分が男であるという自覚）の確立に必要であるとされており、これも当然テストステロンの働きである。では一体テストステロの男性化への作用は雄性として何を目的とするのであろうか。思春期年齢から血中テストステロン値が急激に上昇しそれに伴って男子としての二次性徴が完成に向かう。声変わりがして筋骨ともにたくましくなり、性格的にも男性的で粗暴ともなり格闘技に熱中するようにもなる。またいろいろな争い事に積極的に手を出し命がけの喧嘩さえする。その最たるものが戦争で自分たちの民族の危機ともなれば命を懸けて軍隊に加わり若い命を花が散るように投げ出して悔いることがない。これこそ男子におけるテストステロンの働きであり、テストステロンが「闘争ホルモン：fighting hormone」と言われる所以である。男子にとってテストステロンは性腺を女性型から男性型に変態させ、そして発育を促し、男子としての完成まで連綿と種の保存のために闘うように用意された男子を働きバチにするホルモンであるとみることができる。簡単に言えば男は「女性とわが子を守るためにテストステロンというホルモンで女性型から変態化させられたヒトの亜型」であり、ある一面あわれで寂しい生き物である。テストステロンの作用を理解する前にこの事実を十分理解しておく必要がある。

### 5.2 成人におけるテストステロンのはたらきとは

思春期以降の男子におけるテストステロンの働きはすべて前項で紹介

した闘争ホルモンであるという一点に収斂しており、そのために体が組織ごとに特有の働きを有している。それらを次のリストで示し、それぞれについては追って説明を加える。

## テストステロンの働き

1. 妊孕能を発揮するための性腺機能の維持
2. タンパク同化作用と筋組織の維持
3. 造血能の維持と促進効果
4. 糖質、脂質代謝に対する働き
5. 骨に対する作用
6. 男子としての脳の機能維持
7. 闘争本能への作用

以上のテストステロンの働きを概観すればテストステロンの本来の目的を完遂するための体の各組織への作用であることが理解できる。次にそれぞれの機能について具体的な知見と例を紹介して説明する。

### 1. 妊孕能を発揮するための性腺機能の維持

本来性腺は種の保存のために多細胞生物の生命体に付与された根源的な機能である。雌性と雄性がそれぞれの半数の遺伝子を交換して親とは異なる新たな遺伝子構成により「子」という別の個体がつくりだされ、その連鎖によって種を保存しながら進化を続けてきたと言える。そのため性腺はわれわれヒトにとっても最も原始的であり強力な機能である。ここでは男子としての機能を「妊孕能：にんようのう」と称し、パートナーの女性を妊娠させる機能として解説する。ただ精巣はテストステロンだけでは精子を作る機能はなく、精子を作る精細管の発育と維持を担当する下垂体からの FSH の働きと、そこにテストステロンの刺激を受けて精母細胞から

精子が形成される。成熟した精子は精細管から遊離し副睾丸にキープされ射精のチャンスを待つのである。以上のテストステロンの働きと精細管での精子形成の関係を専門医は患者さんを診るなかで実感している。

#### **私の治療経験から：テストステロン治療だけでは精子はできない**

私は多くの男子性腺機能低下症の治療を担当し、セカンドオピニオンとして相談を受けることがある。カルマン症候群の患者さんが20歳ころから男性ホルモンであるテストステロン剤の注射だけで治療を受けておられ、二次性徴はほぼ完成しているが結婚して10年近く子どもができない。主治医に相談するとこの病気は子どもを造ることは不可能との言われたという。過去に受けておられた治療をいまさらとがめても仕方がないが、カルマン症候群はゴナドトロピン療法で挙児を得ることが可能な疾患である。そして私が治療を担当してゴナドトロピン療法を開始し、3年経って精巣生検で精子が確認でき、奥様に人工授精で妊娠されたという経験がある。患者さんが47歳、奥様が39歳で年齢としては挙児を得るぎりぎりの年齢でお二人と共に喜びを分かち合った経験がある。これは1週間まえに関東の方から報告に来られた時の実際の話である。同じように以前にテストステロン治療だけを受けておられ、ゴナドトロピン療法に変更してから2、3年で挙児を得られた例は少なくない。

上述の文を以下の様に臨床経験は枠内に表示

## 私の治療経験から：テストステロン治療だけでは精子はできない

私は多くの男子性腺機能低下症の治療を担当し、セカンドオピニオンとして相談を受けることがある。カルマン症候群の患者さんが20歳ころから男性ホルモンであるテストステロン剤の注射だけで治療を受けておられ、二次性徴はほぼ完成しているが結婚して10年近く子どもができない。主治医に相談するとこの病気は子どもを造ることは不可能との言われたという。過去に受けておられた治療をいまさらとがめても仕方がないが、カルマン症候群はゴナドトロピン療法で挙児を得ることが可能な疾患である。そして私が治療を担当してゴナドトロピン療法を開始し、3年経って精巣生検で精子が確認でき、奥様に人工授精で妊娠されたという経験がある。患者さんが47歳、奥様が39歳で年齢としては挙児を得るぎりぎりの年齢でお二人と共に喜びを分かち合った経験がある。これは1週間まえに関東の方から報告に来られた時の実際の話である。同じように以前にテストステロン治療だけを受けておられ、ゴナドトロピン療法に変更してから2、3年で挙児を得られた例は少なくない。

### 2. タンパク同化作用と筋組織と筋力の維持

テストステロンがいかに筋力維持に必要なかは、テストステロン治療を行った医師はその効果の大きさに実感だけでなく驚を感じるものである。雄性としての男子が果たすための fighting hormone の作用として農耕や狩猟に必要な筋力であり、また敵と戦うための腕力の源であることから筋力維持作用は当然と考えられる。男子の成長を考えると、思春期年齢から血中テストステロンの上昇に応じて筋肉が発達し逞しい体形と形づくることになる。当然腕力も強くなり、走る速さも早くなる。最近オリンピックで問題になっているドーピングに使われる薬剤がこのテストステロンの誘導体で、それを使って筋力をアップして記録を上げるという本来の実力を超える力を求める方法である。それ程効果のあるものであるがホルモン剤の誤った使用には恐ろしい副作用が潜んでいる。例えば子どもができなくなるとか、多血症で脳梗塞を引き起こすなどドーピングは医師の目からみて麻薬と同じ健康を害する命がけの愚行であると言えない。テストステロンは単に筋力維持だけでなくその大元であるタンパク同作用があり、その誘導体であるメチールテストステロンを使って再生不良性貧血の治療に使われた時代があった。テストステロンは単に性腺機能に

働くだけでなくタンパク同化作用にも注目して治療を行う必要がある。

### 私の治療経験から：治療によって蘇った患者さん

私は性腺機能低下症の患者さんを診てその方の体力や持久力がどの程度か推測することができる。18歳の男性の患者さんで身長は180cm程

で、肥満があり体形的に中年の男性のようでお腹がでた全く運動能力など期待できないような患者さんで、二次性徴が現れないということで受診された。握力は30kg程度で懸垂で自分の体を持ち上げられない。結局低ゴナドトロピン性性腺機能低下症でゴナドトロピン療法を開始した。それから1年してサッカーを始めたとの事。そしてその2年後には地域のサッカーチームのゴールキーパーで県で一位のセーブ記録を樹立し、就職して実業団サッカーチームで活躍して近畿圏で優勝した時のゴールキーパーを務めていた。今も子供たちのサッカーの指導をして活躍している。

私はこれ程ゴナドトロピン療法の効果を実感した患者さんはない。特にテストステロンの作用を実際目の当りにした実例である

お腹がでた全く運動能力など期待できないような患者さんで、二次性徴が現れないということで受診された。握力は30kg程度で懸垂で自分の体を持ち上げられない。結局低ゴナドトロピン性性腺機能低下症でゴナドトロピン療法を開始した。それから1年してサッカーを始めたとの事。そしてその2年後には地域のサッカーチームのゴールキーパーで県で一位のセーブ記録を樹立し、就職して

実業団サッカーチームで活躍して近畿圏で優勝した時のゴールキーパーを務めていた。今も子供たちのサッカーの指導をして活躍している。

私はこれ程ゴナドトロピン療法の効果を実感した患者さんはない。特に+テストステロンの筋に対する作用を目の当りにした実例である

**変更あり！上述の文を下記の様に表示する**

私の治療経験から：治療によって蘇った患者さん

### 3. 造血能の維持と促進効果

テストステロンは脊髄の造血細胞の中でも特に赤血球系に対する造血機能を刺激する作用がある。男子が自分の子供と伴侶を守るために狩を行い他の種族と闘争するためには筋力だけでなく、その筋が最大限の機能を維持するための酸素が必要であり酸素を運搬するヘモグロビンが必要となる。ファイティングホルモンであるテストステロンがその刺激作用を有していることについて進化の過程で獲得して機能であることが納得できる。このテストステロンの作用を使って再生不良性貧血の治療に使われるのは理にかかった治療であると思われる。

#### 私の治療経験から：テストステロン治療で多血症を引き起こす

男子性腺機能低下症でテストステロン治療の適応となるクラインフェルター症候群や性同一性障害の F to M（女性から男性へ）いわゆるジェンダーアイデンティティーを女性から男性に変更する患者さんなどが対象となっている。その中でも F to M の方で生理と止めるために過量のテストステロン治療を受けておられた方がヘモグロビンが 19g/dl（正常：12.0g/dl～ 16g/dl）と著しい多血症で脳血栓などの危険を有するレベルであった例を経験している。テストステロン治療を半量として注射の間隔を短くして正常に戻った。またクラインフェルター症候群の方でも常用量でも多血症を呈する例があり注意しながら治療を続けている。

上述の文を下記の様に表示する

## 私の治療経験から：テストステロン治療で多血症を引き起こす

男子性腺機能低下症でテストステロン治療の適応となるクラインフェルター症候群や性同一性障害の F to M いわゆるジェンダーアイデンティティーを女性から男性に変更する患者さんなどが対象となっている。その中でも F to M の方で生理と止めるために過量のテストステロン治療を受けておられた方がヘモグロビンが 19g/dl（正常： 12.0g/dl～ 16g/dl）と著しい多血症で脳血栓などの危険を有するレベルであった例を経験している。テストステロン治療を半量として注射の間隔を短くして正常に戻った。またクラインフェルター症候群の方でも常用量でも多血症を呈する例があり注意しながら治療を続けている。

### 4. 糖質、脂質代謝に対する働き

テストステロンは代謝においても大きな役割を担っている。代謝という面からみてアミノ酸からタンパクへと合成促進に働くが、糖や脂質に対してはインスリンの感受性を上げ分解を促進する方向に働く。テストステロンの目的からみて糖と脂質を筋や脳のエネルギーとして有効に使うように向けられているのである。男子性腺機能低下症でテストステロン不足で耐糖能障害という、糖尿病まではいかないが血糖値が正常よりも高く、糖の処理能力が低下する例が少なくない。また脂質では中性脂肪が高くなり、いわゆるメタボリックシンドロームを呈することになり内蔵脂肪が多いお腹のでた特有の肥満を呈する。このような代謝の異常は最終的に動脈硬化のリスクとなり、男子性腺機能低下症の隠れたリスクの一つである。

### 私の治療経験から：治療によりメタボ体形からたくましい男性に

32歳で治療開始となった性腺機能低下症の患者さんにゴナドトロピン療法を開始することになった。治療前の体系は身長が185cmと高く、手足の長いひよろとした類宦官様体形で手足や躯幹の筋がなく懸垂がで



きない。さらに皮下脂肪や内臓脂肪が多く体重も84kgと肥満がある。本人いわく、いくら筋トレをしても筋肉がつかず力もつよくならなかったと。しかし治療を開始して1年後には二次性徴も完成に近づき、さらに1年後には体重は70kg台となり皮下脂肪も減りたくましい男性型の体系となった。本人も自分のたくましく変わった体に自信と取り戻し、懸垂もできるようになり喜んでくれた。

下記の様にレイアウト（図形コピー）

### 私の治療経験から：治療によりメタボ体形からたくましい男性に

32歳で治療開始となった性腺機能低下症の患者さんにゴナドトロピン療法を開始することになった。治療前の体系は身長が185cmと高く、手足の長いひょろとした類宦官様体形で手足や躯幹の筋がなく懸垂ができない。しかし皮下脂肪や内臓脂肪が多く体重は84kgである。本人いわくいくら筋トレをしても筋肉がつかず力もつよくならなかったと。しかし治療を開始して1年後には二次性徴も完成に近づき、さらに1年後には体重は70kg台となり皮下脂肪も減りたくましい男性型の体系となった。本人も自分のたくましく成った体に自信と取り戻し、懸垂もできるようになり喜んでくれた。

## 5. 骨に対する作用

たくましい男性を「筋骨隆々」と表現されるように、テストステロンの働きは筋だけでなくその支持組織である骨の形成と骨塩の維持にも大きな働きを有している。成長期には成長ホルモンが骨の形成と成長（骨の長軸方向への伸び）に大きく働いているが、同時にテストステロンやエストラジオールの作用も大きく、特に思春期に入るところから骨の成熟に伴い身長が急に伸び（growth spurt）同時に骨端軟骨に働いて骨化が進み、骨端線が閉じることになる。骨端線の閉鎖により身長の伸びが止まることにな

るが、性腺機能低下症ではテストステロン分泌不全のために骨端線が思春期年齢を超えても閉じず、手足の長い長身のいわゆる類宦官様体形となる。また骨塩量も少ないために骨の強度が弱く骨折しやすいことは男子性腺機能低下症の患者さんに注意を促すべき点である。

## 6. 男子としての脳の機能維持

テストステロンの脳に対する作用については驚くべき働きが知られている。テストステロンの本来の働きである子孫を残すためのはたらきと妻子と一族を守るために惜しみなく働く能力、ひいては危機に際して命を懸けて戦う闘争能力が挙げられる。その能力を遂行するために女性とは異なった能力がテストステロンによって賦活化される。この男女の脳の差異については脳科学者や動物学者がいろいろな実験や動物の生態の観察から報告している。しかしまだまだ解明されていない領域で男性と女性の脳の違いから恋も生まれまた悲劇も引き起こされ芸術に通ずる世界であると言える。詳細については著者の医師としての能力を超えているためリストを挙げるだけにする。

- a. 生殖機能の発揮（性欲の亢進）
- b. 社会性
- c. 論理性
- d. 客観性
- e. 予見能力
- f.

リストはさらに検討を加える！

## 7. 闘争本能への作用

私は人類の悲劇の根源はこのテストステロンにあると考えている。究極の目的が種の保存という所にあるがそこに自己の種を優先的に保存したいという欲求が結果的に争いを招き、ひいては戦争を引き起こすのである。過去の戦争を振り返ってみてそのきっかけの根源は国家を牛耳る王やリーダー達のテストステロンによる闘争本能に依存していると言える。こ

のテストステロンの作用でどれだけ多くの罪なき人々や子ども達が命を落としたことか。争いや戦争を人類の社会的な観点から解明しようとしている論説をみて一介の医師である私がテストステロンの作用から人類の仕業をみて「争い事や戦争もテストステロンに操られた男の世迷い事」に見えてくるのである。「男子性腺機能低下症」という著書の説明からは外れている様に見えるが、それは私がテストステロンの低い性腺機能低下症の患者さんを診て実感したからである。なぜなら男子性腺機能低下症の患者さんは争うことを好まず、非常に温厚で相手の気持ちを大事にして社会に適応しているという共通した人柄であるという実感からである。このような人が社会を形づくるならおそらく戦争など起こらないであろうと想わせるほどである。先にも述べた様に、オリンピックのドーピングで問題になるのがこのテストステロン製剤であり、テストステロンの作用を患者さんの治療効果から実感している私にはそのドーピング効果は十分予想できる。それは単に筋力維持だけでなく脳に働いて競技における闘争本能をかきたてるからである。私は高校時代100m走を12秒9で走った記録がある。そのときテストステロン製剤を使ったなら11秒台で走れたと思う。しかし身長伸びはそれで急速に止まったであろう。

## 第6章 男子性腺機能低下症が呈する症状とは

### 6.1 いつからテストステロン不足が始まったかで症状が異なる

男子性腺機能低下症には種々のタイプがありその原因により症状の発現する時期や程度は大きくことなる。ここでは男子性腺機能低下の症状がテストステロン不足でどうして生じるのかを述べ、後ほど解説する各疾患の理解の助けとしたい。まずいつからテストステロンの欠乏が始まったかによって症状は異なってくるので性発育を3期に分けて説明する。

#### 1. 胎生期から始まった場合

男子の血中テストステロンには胎生期の2, 3か月に一つのピークがあり、そのピークは男子性腺の分化に働いているとされている。また脳にも働き男子としてのジェンダーアイデンティティーに影響すると言われて

いる。特に先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であるカルマン症候群などではこの胎生期のテストステロンピークを欠いていると考えられる。その結果停留精巣や外性器の形成不全で特に陰茎の小さいマイクロペニスなどを伴うことになる。また男子では出生後2, 3か月にテストステロンの高い時期があり、テストステロンシャワーと称される。これが男子が自分が男であるという自覚すなわちジェンダーアイデンティティの形成に重要とされている。先天性性腺機能低下症の場合このテストステロンピークも欠いており、男性特有の「くせのある」性格を欠くことになる。私はここで「くせのある」という表現を使っているが、テストステロンシャワーで洗礼を受けた男児とそれを欠いている男児では話しているうちに分かってくるのである。まだ二次性徴が現れていない低身長で10歳前の男児が母親に連れてこられて「この子一人前の男の子になりますか」という質問に、じっとその子の様子を見て少し話をしていくうちに目の前にいる私を見て診察を嫌がってふてぶてしい態度をとる子がいる。そしてまだ二次性性徴としてははっきりしていないが目つきや体形からこれはすでにテストステロンシャワーを受けた子であることが感覚的にわかるのである。精巣容量を測定すると8mlと少し二次性徴が始まっていることが分かる。血液中のテストステロンやゴナドトロピンの値よりもテストステロンシャワーを受けたかどうかという私のセンスの方がよほど精度が良いと考えている。

胎生期からテストステロン欠乏が始まっていると、生まれた時の外性器の状態（ペニスと陰嚢と精巣の状態）から思春期年齢に至っても発育が見られないことになり体形も長身で手足の長い筋肉量の少ないいわゆる類宦官様体形となる。カルマン症候群など先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を治療しなければ成人になっても外性器は小児様で類宦官様体形の長身で体の脂肪の分布は女性型である。性格的には温厚でありほとんど喧嘩をしたり争い事を起こすことのないいわゆる「女性的」な人柄である。

## 2. 出生直後から起こった場合

これはおそらくある性腺機能低下症を多く診ている医師にしか理解で

きない事実であろう。私は成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の患者さんで出生時に難産でかつ骨盤位分娩（いわゆる逆子）で生まれてきた子に二次性徴が現れない例を今まで15例ほど治療している。それは分娩時に逆子で頭が残って牽引されるために頭蓋の変形と下垂体の断裂を伴いその後下垂体機能低下症を伴うからである。多くは男児でこれらの患者さんは胎生期には正常のテストステロンピークを経過しているが分娩時のトラブルによる下垂体機能障害でゴナドトロピン分泌不全を伴い出生時のテストステロンシャワーは少しはあっても障害される。その後思春期年齢になっても二次性徴が現れず、いわゆる後天性（分娩時障害による）の下垂体機能低下症を呈するグループである。このグループに対して専門医としてはカルマン症候群と同じ様に思春期年齢からゴナドトロピン療法を行う。この下垂体茎断裂によるグループは性格的に正常の男子と同じような男らしさ（masculinity）を有しており、ほぼ全員結婚適齢期にはパートナーを探して結婚し多くは挙児を得ている。その事から masculinity が胎生期のテストステロンシャワーによる脳への影響の可能性があると考え、カルマン症候群と下垂体断裂の例を比較して国際内分泌学会で発表した。今後羊水診断で遺伝子解析により、胎児がカルマン症候群であると判明すればテストステロンシャワーを模倣して胎生期と新生児期にテストステロン治療を行うことも可能であると考えている。その一つの例として最近出生時にペニスが著しく小さいマイクロペニスの男児をみて血液検査で新生児期のテストステロン上昇が見られないことからカルマン症候群を疑い早速遺伝子解析を行って *KAL1* 遺伝子に変異のあるカルマン症候群と診断しマイクロペニスに対してテストステロン治療を短期間行った例があり、今後この子の思春期レベルでのゴナドトロピン治療開始前の masculinity についても調べてみたいと考えている。さらに遺伝子解析の進歩によりがこのような胎生期と新生児期のテストステロンシャワーを代償する治療に役立つ可能性があるかと期待している。

### 3. 思春期前の年齢に起こった場合 2018/12/9

この様な例のほとんどは視床下部から下垂体並びにその周辺に発生し

た腫瘍による機械的な圧迫や破壊による下垂体機能低下症に伴う性腺機能低下症である。特に小児では頭蓋咽頭腫の発生率が高く腫瘍に対する外科的治療や放射線治療、場合によっては化学療法を行う事になる。そして腫瘍そのものや放射線治療などによる下垂体機能低下症に対してホルモンの補充療法が必要となってくる。下垂体機能が完全に廃絶したならば当然低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を伴うことになり、他の下垂体ホルモンの補充とともに下記のようなホルモン治療を行う事になる。

頭蓋咽頭腫などによる視床下部から下垂体にまたがる広範な腫瘍ではほとんど尿崩症が必発であり、口渇と多尿から発見されることが多い。そのため抗利尿ホルモン（ADH：antidiuretic hormone）作用を有するデスモプレシンを開始する。また下垂体性副腎不全や甲状腺機能低下症にはhydrocortisoneと甲状腺ホルモンの補充を行う。思春期初来前では成長期であり身長伸びが成長ホルモン（GH）に依存する時期であるためGH治療が必要となる。しかし腫瘍が取り切れなかった場合にはGH治療を行うかどうかは慎重な判断を要しGH治療を延期することにもなる。以上のような汎下垂体機能低下症に対するホルモン補充療法を行いながら性腺治療を行うことになるが、成長期からのゴナドトロピン療法は次の点についての判断が求められる。まず何時から治療を開始するかという点について、正常の性発育を模倣するようにゴナドトロピンあるいはTeを補充することが基本である。しかし性発育のスタートとそのスピードは大きな個人差があるため何を目安に性腺治療を開始するかが問題である。そのためにはできるだけ最終身長を正常に持って行けるように、そして二次性徴の発育があまりにも遅れることのないようにという2点を考慮してゴナドトロピン療法を開始する。その最も信頼できる指標が骨年齢であり、骨年齢を参考にしながらゴナドトロピン療法の開始とその後の投与量を決定する。この治療については後ほど別の項を設けて実例をあげて説明する。

以上は低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する治療であるが、この年齢層では例は少ないが原発性性腺機能低下症である精巣そのものに原因がある場合についても上記と同じ配慮が必要となる。精巣欠損や**精索静脈瘤**、外傷などによる例で精巣からのTe分泌を欠くために下垂体からの

ゴナドトロピンが思春期年齢頃から上昇してくる。その頃から少量のテストステロン製剤の注射を開始することになるが骨年齢を考慮しながら過量のテストステロン製剤で最終身長が低くならないようにチェックを行いながら治療を行う必要がある。さらに精巣機能障害による妊孕能の有無についての告知は思春期年齢では行ってはならないことである。要するにこの年齢の治療が最も難しく、患者さんの将来に影響する最終身長や自身の性についてのコンプレックンなどが関係してくるからである。

#### 4. 思春期以降から成人期に起こった場合

二次性徴が完成した以降に発症する性腺機能低下症で低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因の多くは脳腫瘍や脳血管障害あるいは脳神経の変性疾患、頭部外傷などによるものでその原因を明らかにすることは比較的容易である。これらの性腺機能低下症は原疾患が重症であればそちらの治療に全てのエネルギーが注がれるために見逃されることが多く発症から長らく立ってから初めて治療を受けることが多い。ある41歳の建築現場監督が誤って堅穴に落下して頭部挫傷を負い1週間の意識障害の後に回復した。外見的には全く後遺症などはなかったが次第に体調不良と全身倦怠感を伴うようになり1年後に低血糖発作で救急搬送されてきた。結局頭部挫傷による下垂体茎断裂で汎下垂体機能低下症に陥ったのである。陰毛は薄くなり陰茎と陰嚢は萎縮しておりホルモンの補充療法を行って見違える様に元気になり元の職に復帰できた。頭部外傷などでそれに伴う下垂体機能低下症や性腺機能低下症は見落とされがちであり、決して少ない例ではない。

一方この年齢から機能低下に陥る精巣機能障害でもっと多いのがクラインフェルター症候群である。クラインフェルター症候群は染色体異常でその多くは47,XXYであるが他にさらに過剰のX染色体を有する例やそのモザイク例もある。しかしX染色体が過剰であることで本来のY染色体の機能を抑制する gene dosage effect という作用が現れて来る。クラインフェルター症候群の男子は出生後から思春期前までは特に症状は現れず正常の男性として扱われている。しかし思春期年齢頃二次性徴が現れることから女性化乳房がみられるようになる。正常の男子でも思春期年齢にな

ると乳腺が少し腫大してきて乳房にシコリを触れるようになる。これは思春期年齢での血中 Te と E2 の比率の問題で Te の血中濃度に比べて E2 濃度が高いためその後次第に Te が上昇して乳房のシコリは消えていく。そしてその後 1. 2 年で男子としての二次性徴が完成する。しかしクラインフェルター症候群では思春期年齢に入ったころから精巣機能が低下し、E2 濃度が高いまま Te が低下していくために乳房が腫大し女性の乳房と見違えるほど発育する例がある。その場合は乳房切除の対象となる。

この原因である思春期年齢からの Te の低下は過剰 X による Y 染色体機能の抑制と精巣組織の細胞死(apoptosis)によるものとされており、その発現時期と程度は個人差が大きい。クラインフェルター症候群の場合、早期発見が難しく男性不妊で発見される例が多く早期発見と治療については別項で詳細に解説する。

## 5. 生殖年齢以降から老年で起こった場合

生殖年齢を何歳までとするかははっきりした基準はないが、男子の生殖能としての妊孕能は個人差はあっても精巣における精子の存在は 70 歳から 80 歳でもみられるとされている。しかし 60 歳以降を生殖年齢以降としてとらえるのが妥当であると考えている。その少し前ころから男子ではうつ状態や全身倦怠感、勃起不全などの不定愁訴で相談に来られる例がある。ご本人は自分が「男性更年期」ではないかと相談に来られるのである。最近「男性更年期」という疾患名はネットなどで身近なものとなっており、男性ホルモンが低いなら治療を受けたいと言われる。そして検査の結果血中 Te が 200ng/dl 以下の低値であると精巣機能だけでなく下垂体機能検査を行う。診断と治療についての詳細と注意は別に解説するとして治療により明らかに元気ななり精神的にもうつ状態から抜け出して仕事にまい進される方を多く経験している。私もこのような成人から高齢の男性の性腺機能低下症に種々の注意を払いながらテストステロン治療を行う必要があると考えている。人類の生命が食料事情や環境の整備で 100 歳近くとなってきたが現在、生殖能（血中 Te レベルからみて）40 台頃から急に低下するのは生物として致し方のないことである。しかし現在の 50 台 60 台はかつての 30 台から 40 台の体力の男性がほとんどであり性腺の



機能を生命の伸びにあわせて考える時代となっていると考えている。診断と治療については別項で解説する。

以上男性性腺機能低下症をその発生から分化、そして二次性徴の完成から成人へと解説し、また発症年齢によって症状や合併症が大きく異なることを説明してきた。全体像が理解できたところでどのように男子性腺機能低下症を診断し治療に結び付けていけばよいのかを次章から解説する。

## 第7章 男子性腺機能低下症をどのように分類して理解すればよいか

男子性腺機能低下症は大きく分けて低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と高ゴナドトロピン性性腺機能低下症にわけるとはすでに紹介した。この分類は性腺の調節機能である視床下部—下垂体—性腺系のどこに異常が起こるかによって下垂体から分泌されるゴナドトロピンが低いか高いかで分けられる。当然血中  $T_e$  の値は低いのであるがゴナドトロピン (LH,FSH) を同時に測定することで簡単にいずれかを分類できる。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の場合、視床下部か下垂体かは視床下部ホルモンである LH-RH 負荷試の反応で判定でき、LH の反応があれば視床下部性とみなされ、反応がなければ下垂体性ということになる。その点を頭に置いて以下に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と高ゴナドトロピン性性腺機能低下症にわけてそのグループに含まれる疾患を提示し以降の鑑別診断の入り口とする。

### 7.1 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因疾患

#### 1) 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH)

原因を明らかにできないグループで、視床下部性が多くを占める。

下垂体性の例も含めて IHH としてとらえる。現在遺伝子異常の解明がされており、いずれ遺伝子異常あるいは染色体異常との関連などが明らかにされるであろう。

#### 2) 遺伝子異常が明らかな低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

①X染色体連鎖性；X-linked

カルマン症候群(Kallmann syndrome : *KAL1* gene mutation)

②常染色体連鎖性 : Autosomal-linked

- ・ *GnRH* receptor gene mutation
- ・ *FGFR 1 / FGF8*
- ・ Kisspeptin 1 receptor (*GPR54*)
- ・ Prokinectins *ROKR2/(PROK2)*
- ・ CHD7
- ・ Neurokinins (*TAC3R* and *TAC3*)

現在さらに多くの遺伝子異常が明らかにされてきており、著者も多くの例で解析を進めている。詳細は追って解説する。

3) 先天性の下垂体機能低下症の1症としての低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

① Multiple pituitary hormone deficiency

② 追加する！

③

4) 二次的な原因による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

①頭蓋咽頭腫

② 下垂体腫瘍

③ 髄膜種

④ 下垂体卒中

⑤ サルコイドーシス、ヘモクロマトーシス、ヒステリオサイトーシス X

⑥ 頭部外傷

⑦ 中枢への放射線照射

⑧ 過激な運動

⑨ 栄養障害 (思春期痩せ症)

⑩ タンパク同化ホルモン過剰投与

⑪ ステロイド過剰 (クッシング症候群、ステロイド過剰投与)

このグループの性腺機能低下症の診断には細心の注意が必要である。二次的な原因である疾患により視床下部から下垂体に影響を及ぼすため

下垂体の種々のホルモン分泌が障害され、その1症として性腺機能低下症を伴うことになる。また視床下部から下垂体後葉の障害から尿崩症を伴う場合がある。原因疾患の治療を担当する医師が脳外科、神経内科、血液内科、放射線科など本来内分泌の専門医では無いた医師のため合併する下垂体機能低下症や性腺機能低下症が長らく見逃されている例が少なくない。第6章で紹介した41歳の現場監督の男性が工事現場で落下して頭部挫傷をおこした例、脳腫瘍で術後放射線照射を受けその結果二次性徴が来なくなった12歳の男児など数え挙げればきりが無い。原因疾患が重症であればその治療に全ての注意が注がれてしまい性腺機能低下症には注意が向かないのである。まさに臨床医のセンスと能力が試される疾患である。

## 7.2 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因疾患

このグループは性腺そのもの、即ち先天的に精巣の分化と発達に異常がある疾患と、本来正常の精巣であるが二次的に障害をうけることによって機能低下をきたす場合がある。そのため下垂体からのゴナドトロピンであるLH、FSHが高値となるため高ゴナドトロピン性に分類される。

### 1) 先天性高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

- ① クラインフェルター症候群：Klinefelter syndrome]
- ② 46,XX 男性：46,XX male
- ③ 他の染色体異常に伴う例
- ④ Y染色体欠損
- ⑤ 先天性精巣欠損
- ⑥ アロマターゼ欠損症？（私が持っている男性例）

このグループのほとんどはクラインフェルター症候群で出生男児の500人に一人と染色体異常としてはもっとも頻度が高い。同じ染色体異常である45,Xのターナー症候群は出生女児の1000人から3000人に一人であることからクラインフェルター症候群の頻度がいかに高いかが分かる。他の疾患は非常にまれであり、先天性精巣欠損は私は一人治療しているだけである。

### 2) 二次性の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

- ① 外傷: trauma
- ② 精巣捻転: torsion
- ③ 精巣摘出; orchidectomy
- ④ 抗癌剤: chemotherapy
- ⑤ HIV 感染症
- ⑥ 自己免疫に伴う
- ⑦ 環境ホルモン

このグループは外傷や精巣捻転など原因がはっきりしている例が多いが、HIV 感染や抗癌剤あるいは環境ホルモンの男子性腺に対する影響を本来の疾患や薬剤の作用を超えて患者さんの自覚症状などを克明に聞き取り性腺機能低下を伴っていないか疑って検査する必要がある。検査は極めて容易で血中 Te と LH、FSH を測定し年齢基準に照らし合わせて診断することである。詳細は後ほど別章を設けて説明する。

## 第 8 章 どのような臨床症状と特徴から男子性腺機能低下症を疑うか

本人が自身の性腺機能低下症に気づいて医療機関を受診する場合は、思春期年齢になっても同級生と比べて声変わりや生えてこず、ペニスも大きくならず陰毛も生えてこないことで自分が異常ではないかと気づき、お母さんに相談して一緒に私のところに受診する例があるがそれは稀である。多くは悩みながら 20 代後半から 30 代でネットサーチして受診される例がほとんどである。中には 40 代、50 代で受診される例もある。性腺機能低下症は早期診断と適切な時期からの治療が重要であり、50 代ともなると治療して妊孕能が得られない場合が多い。私は男子性腺機能低下症は出生時からチェックリストに載せて、疑わしければ検査を行う必要があると考えている。女性の場合は初潮が来なければ母親は心配して医療機関を受診させるためスクリーニングを受けている。しかし男子にはそのスクリーニングのチャンスがなく放置され、また自分も治らないものと思って医療機関を受診することなくコンプレックスを抱きながら一生独身で生涯を閉じる例もある。性腺機能低下症があっても女性に恋する心は変わらない。となると性腺についてのコンプレックスによって恋心を抱きな

がらも女性に近づけない若者の辛い気持は想像に余りある。幸い治療ができた患者さんの弟さんがコンプレックスとうつ状態で自殺を凶ったという話を聞いている。そのような話を聞くと男性にとって二次性徴が完成するかどうかは命の次に大きな問題であると実感している。ここでは早期診断を念頭に置いて①新生児期から②思春期前、そして③思春期年齢さらに④成人期に分けてどのような症状と特徴に注意すべきかを説明する。

## 8.1 新生児期に注意する所見とは

新生児期特に出生時の記録は産科医と産科のナースによってチェックされ母子手帳に記載されている。出生時の体重、身長、(〇〇、〇〇、**母子手帳を確認する**)さらにはアプガールといった全身状態の記録もありルチーン化されている。さらに外見的異常として小奇形なども記載されている。しかし外性器についての所見を記載する欄がない。男子の場合特に性腺の所見は重要であり特別な項目を設けて記録する必要がある。この時の記録が先々診断に重要なのである。特に先天異常による性腺形成不全などはこの時期に診断しなければ性の判定から治療可能な時期を見失うことになる。そのためには最低限次の項目は母子手帳に残してもらいたい。

### 母子手帳に記載が必要は男児の性腺所見

- ① ペニスのサイズ
- ② 陰囊の状態と尿道下裂の有無
- ③ 陰囊内に精巣が触知できるか
- ④ 精巣のサイズ

#### 1) ペニスのサイズと形状

サイズは視診で下腹部の皮膚から何センチか、そしてペニスの先の包皮の先をつまんで軽く引き上げたときのサイズが何センチかを測定する。00何センチ以下をマイクロペニスで性腺機能低下症を有する確率が高い。生後2, 3か月頃にはTeが高くなる時期があり、その時には出生時よりもサイズとして大きくなる。その後半年後からはサイズに大きな変化はない。次にペニスが大きいかも問題である。胎生期に副腎アンドロゲ

ンや Te による刺激を受けて生まれたときにペニスと陰嚢が大きく色素沈着を伴うことがある。副腎ステロイドの合成系の酵素異常である先天性副腎過形成の男児などはペニスも陰嚢も大きく色素沈着も見られる。またペニスと陰嚢とあって男児が生まれたとして出生登録してからそれが女児であるという例も成長障害を専門とする医師にとっては珍しいことではない。

## 2) 陰嚢の状態と尿道下裂の有無

陰嚢の状態は男性ホルモンの影響を示す鏡のようで、男性ホルモンの暴露により大きくなり色素沈着も強くなる。逆に先天性の性腺機能低下症で胎内での Te の刺激がなかった場合にはペニスとともに陰嚢も小さく色素沈着もなくしわも浅い。また立派なペニスと陰嚢とおもってもそれが女児の陰核と大陰唇で、その下に尿道下裂の様に膣を持っている例がある。それは先天性副腎過形成症の女児であり、いかに外性器の所見の取り方が大切かを思い知らされる。また男児の尿道下裂や形成不全などもこの時期に診断しておかなければならない所見である。

## 3) 陰嚢内に精巣が蝕知できるか：停留精巣の有無

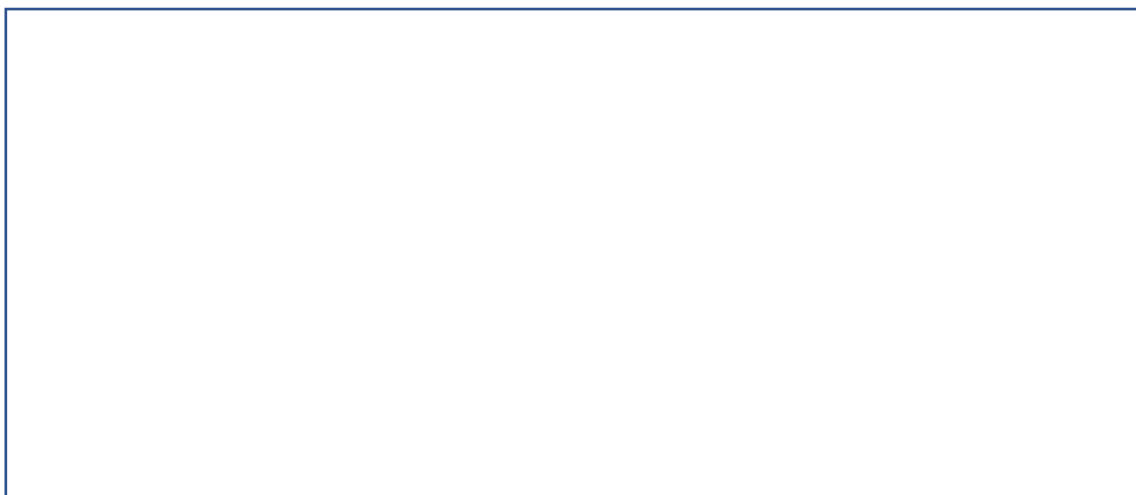
出生時に陰嚢内に左右の精巣が蝕知できるかどうかを確認することは非常に重要なことで、多くは片方（特に左が多い）の精巣が触れず、鼠径部に触れる場合、あるいは腹腔内にあって蝕知できない場合がある。また両側とも精巣を蝕知できない場合もある。両側の停留精巣の多くはカルマン症候群のような低ゴナドトロピン性性腺機能低下症である場合が多い。私が診ているカルマン症候群の例で30例のうち5例に両側の停留精巣をみている。新生児の停留精巣を男子性腺機能低下症のスクリーニングに使う必要がある。その所見を母子手帳に記載し、その後の乳児検診などで追跡することが重要で、停留精巣があれば手術で機械的に精巣を下降させればよいというのではなくその原因まで探らなければ男子性腺機能低下症をみおとしてしまう。精巣の陰嚢内への下降には胎内での副腎アンドロゲンと Te の作用が関係していることを考えれば停留精巣をみて性腺機能低下症が隠れている可能性を疑わなければならない。

## 4) 精巣のサイズ

出生時における精巣のサイズが発育や性腺機能とどのような関係があるのかデータは見当たらない。精巣の発育の評価に使う精巣容量計（オルチドメータ: orchidometer）は 2 ml から 4ml, 6ml ともであるがあるが新生児期のサイズは別に設けて母子手帳に記録しておく必要がある。この測定も含めて出生時の男子性腺の評価を産科医か熟練した助産師が担当するように法的に定める必要がある。また母子手帳には出生後の3か月、6か月、1歳児、3歳児での検診でも性腺の所見を記載する項が必要と考えている。

下記は私が考案した男子性腺の評価リスト表で母子手帳に挿入することを考えている。

### 岡本式新生児男子性腺チェックリスト



チェックリストの使い方：

## 私の治療経験から：出生時のマイクロペニスと停留睾丸から

生後2, 3か月に血中 Te の値が思春期前の相当するレベル (100 ng/dl ~ 200 ng/dl) に上昇する時期がある。その時に一時期ペニスが少し大きくシッカリしてきて陰嚢が膨らんで色素沈着を伴う。このテストステロンの一過性の上昇をテストステロンシャワーと呼んで、男子のジェンダーの確立に必要とせれることはすでに紹介した。この時期の血液の値を評価することによって性腺機能低下症を有するかどうかを診断に使えるのであるがそれは特殊な例である。

私の経験例であるが新生児科の医師からマイクロペニスと停留睾丸を有する新生児の相談があり、性腺機能低下症の可能性があるかどうかを調べるのに生後1か月と2か月の血中 LH, FSH と Te を測定していずれも感度以下であったため遺伝子解析を行ったところ KAL1 遺伝子に異常があるカルマン症候群の可能性が高いと診断した。マイクロペニスに対して g はテストステロンの注射を3回行ってある程度のサイズになった。今後思春期年齢に入って LH, FSH 及び Te の上昇がみられるかを確認して同年齢の男子と足並みをそろえる様にゴナドトロピン療法を開始したいと考えている。

## 8.2 乳幼児期から思春期前までに注意する点

新生児期から生後半年間の一時的な Te 上昇を終えてからの以降の乳幼児期は性腺の発育にとって最も静かな時期で、性腺の冬眠状態と見ることができる。しかしこの時期であっても視床下部から GnRH は小さなピークで思い出したように時々分泌され、年齢が進むに従ってそのピークの高さと頻度が多くなる。その小さな GnRH のピークに応じて LH, FSH もスパイク様の分泌を示すが、血中 Te の基礎値は測定感度以下の低値である。しかしこの低い Te も精巣に働いて FSH とともに幼少児期の精巣の機能維持と思春期初来の準備をしていると見ることができる。男子の思春期初来の年齢を10歳前後と見るなら、幼児期から思春期初来前までの時期の性腺をどのように管理するかが一つの問題となる。この時期は性腺の発育よりも成長期として身長伸びに注目して管理する時期であり、乳幼児健診から学童期の学校検診が検診を担当することになる。この検診システ



ムは世界に誇るシステムであるが性腺の管理という点ではさらに検討すべき点があり、それについて後ほど述べることにする。

### 1) 乳幼児健診における問題

乳幼児健診は3か月検診、6か月、1歳、1歳半、3歳、4歳（確認！）と各地域の保健所管内で検診が続けられている。成長と発達について身体計測が行われ母子手帳に記録を記載されている。また神経の発達については歩行や運動能力、知的発達能力などを検査し母親から発達相談を受けることになっている。この乳幼児検診において性腺のチェックは検診を担当する医師に任されており、母子手帳に外性器の所見を記載する項目はない。著者はこの年齢での外性器の所見が非常に重要でありこの時期に治療を受けなければならない疾患もあることを明記したい。特にこの時期には軽症の性腺形成不全が隠れていることがあり慎重を要する。

#### 乳幼児期にチェックすべき外性器の所見

- ① 陰茎長
- ② 包茎の有無
- ③ 停留精巣の有無
- ④ 精巣容量
- ⑤ 尿道下裂などの奇形の有無

陰茎長の測定でこの時期そのサイズが問題になることは少ないが、埋没陰茎や形成不全で周囲組織と癒着している例が稀にある。その場合陰茎の先の包皮の先をつまんで垂直に軽く引き上げノギスで計測する。その時に陰茎の腹部に亀裂があるかどうか尿道下裂の有無が分かる。そして左手の人差し指と親指で陰茎の基部を支えて右手で包皮を引き下げ、包茎があるかどうかを確認する。重症の場合は1, 2歳で手術するのが通例（確認！）である。さらに陰嚢内に精巣が触知できるかどうかを確認しその容量をオルヒドメータで計測する。オルヒドメータは2ml, 3ml, 4ml 5ml, 6mlと1ml刻みであるため、乳幼児健診用に0.5ml刻みのモデルを用意したい。もし停留精巣があるならば鼠径部を蝕知して精巣組織が触知できるかど

うかを確認する。この検診で停留精巣を発見することは非常に重要である。なぜなら停留精巣はある年齢まで下降術を行い必要がある点と、その原因が先天性の性腺機能低下症による可能性があるからである。著者が診ているカルマン症候群の半数近くに片方の停留精巣で手術を受けた既往があり、また3例は両側の停留精巣があった。この事実から停留精巣を男子性腺機能低下症を疑う所見として、その後二次性徴が完成するかどうかを確認すべき要注意例として追跡する必要がある。

陰茎長を測定することについて母親に不信感を抱かせる心配があるが、その意味を母子手帳に記載しておく必要がある。

## 2) 乳幼児健診での発育異常と性腺の関係について

乳幼児健診で身長伸びや体重増加が不良であるいわゆる発育異常児については重症例について小児科の専門医にコンサルトされることになる。その中に性腺機能低下症を伴う例が含まれており、特に注意を要する例は逆子 (breach presentation) の難産例である。産道に頭部が残って足から引っ張り出すために頭部が牽引され下垂体茎が断裂するいわゆる「下垂体茎断裂」を引き起こす。その結果成長ホルモンや他の下垂体ホルモン分泌不全を伴い発育が遅れ低身長を伴う。この年齢ではまだ成長障害が主たる徴候であるが、先々低身長と性腺機能低下症を伴うことになる。そのため出生時に逆子で難産であったかどうか、あるいは低出生体重児や子宮内発育不全など、この時期の発育異常例は性腺機能低下症の頻度が高く要注意例であり、発育異常を総合的に管理することが大切である。

## 3) 乳幼児期以降から思春期前までの問題点 (表現を検討!)

この時期は幼稚園から小学校卒業までの時期で小学校6年生では二次性徴が始まりかける年齢で4, 5歳から12歳までの問題を挙げる。この時期は成長曲線からみて胎生期からの急激な成長のピッチがおさまりに、二次性徴が初来するときの急激は身長伸びを示す growth spurt と呼ばれる時期までの身長伸びが直線的な時期である。この時期は性腺は静かな時期でその発育は非常にゆっくりしており外見上まだ二次性徴は現れな

い。しかし精巣容量を測定すると6 ml程度から10 ml程度までゆっくり发育している。この時期の身長伸びは主に成長ホルモンによって伸びる時期と見られる。そのためこの時期は男子性腺機能低下症が有っても隠れており診断することは困難であると見なければならない。あえてこの時期に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を診断するなら入眠中に20分間隔で採血した血液のLHとFSHの間歇的なピークがあるかどうか診断することが可能である。この性腺にとっては冬眠期であるこの時期では思春期に近づくにしたがってLHとFSHの分泌ピークの高さと頻度増加してくる。見方によればこの時期は視床下部が思春期を来たための準備を整えその個人にとっての思春期発来タイミングを測っていると見ることができる。

### 8.3 思春期発来から成人期までに注意する点

思春期発来をどの時期に置くかは判断が分かれるところである。特に成長と同じく性发育も個人差が非常に大きいからである。男子の性发育を客観的に評価するには精巣容量を経時的に測定し、6 mlを超えた時点とするのが最も確実ではあるが、余程性发育に問題がない限り触診することができない。現在最も広く了解を得ている方法は成長曲線で身長の急な伸びであるグローススパートの時期をもって思春期発来とする方法である。しかし思春期発来があるかどうかをこのグローススパートの時期を追っかけていたのでは男子性腺機能低下症を長らく見落としてしまうことになる。女子の場合は乳房の发育は母親からみても二次性徴の発来の日安であり、初潮があるかどうかは女兒をもった親にとって大きな関心ごとである。そのため女子の性腺機能低下症は遅くとも20歳までに診断されている。しかし男子には診断のためにはっきりした関所がないのである。声変わりや髭、ニキビなどは確かに二次性徴の一つの兆候であるが、特徴に個人差が大きくそれをもって男子性腺機能低下症の診断の基準とするわけには行かない。私は男子性腺機能低下症を思春期年齢、遅くとも15歳までには診断しなければならないと考えている。そのために著者が考案した「岡本式精巣自己触診法」を含めて説明する。

## 1) 学校検診と WHAMES 法の説明 すでに記載済チェック

### 2) 男子性腺機能低下症の早期診断のための精巣自己触診法について

著者は男子性腺機能低下症の患者さんを数多く治療してきたことで発見が遅れる原因については次の2点にあると考えている。ひとつは新生児期、特に生下時に母子手帳に精巣の触診所見を記載する欄がなく、触診所見が記録されないという点。もう一つは男子で思春期 発来をチェックするシステムがどこにもなく、学校検診にも組み込まれていないという点である。学校検診では成長については身長と体重を毎年計測し低身長については成長の記録を作成して問題がある低身長については専門医にコンサルトするようになっている。しかし二次性徴の進行と発来については全く放置されていると言える。学校健診では性腺の発育につて全く評価の対象外なのである。現在著者が治療している男子性腺機能低下症の患者さんの多くはペニスや精巣そして陰毛などが同年齢の男子と比べていつまで経っても大きくなりず子供の頃のままであることにコンプレックスをいだきながら相談する場がなく、多くは治療がないものと思って放置してしまっていたのである。そしてゴナドトロピン療法テストステロン療法で二次性徴が完成し外見的にも男性として一人前になって私に「もっと早く治療ができたらあれほど悩むことが無かったのに残念でなりません。ほかに治療が受けられていない患者さんが多くおられると思います。先生何とかそのような患者さんの早期診断のために方法を考えてあげてください。」と言う声を多くの患者さんから聞く。そこで私が考案したのが「精巣自己触診法」である。学校健診で思春期年齢の男児の精巣を触診して オルヒドメーター で精巣容量を計測するのが最も確実な方法であるが、健診の場で精巣を触診することには倫理的な問題があり不可能である。そのために二次性徴が当然発来するであろう年齢で男子の生徒自身が自分の精巣を触診しあるサイズ以下の場合には専門の医師に相談するようにと触診の仕方と相談窓口となる専門医を紹介する方法である。

### 3) 岡本式精巣触診法の実際

まず対象となる男子をすべて網羅できる場としては学校健診となる。しかし学校健診の場で検診することは不可能であるため著者は中学校を卒業する男子を対象とした。中学校を卒業する時の男子は1年以内に全員が15才になる。中学卒業後、本人が15才の誕生日を迎えたときに卒業記念にプレゼントした「岡本式精巣触診票」(図0)に掲載されているオルヒドメーターの等倍図のサイズごとの精巣モデルと自分で触診した精巣を比較してその図の下に記載されている精巣容量をmlで読み取る。そして左右とも6ml以下であれば性腺機能低下を有するか、かなりの「おくて」であり、半年待つてまだ6ml以下の場合には性腺機能低下症の可能性が高く内分泌専門医か小児科、あるいは泌尿器科の専門医に相談するというシステムである。ここで腺機能低下症を疑う精巣容量を6ml以下としているが、私が治療してきた例の精巣容量は全例5ml以下であり、本人の触診誤差と偽陰性も含めて6mlとしている。この方法は学校健診のためのスクリーニング法であるWHAMES法のガイドブックに掲載されており、そのシートを等倍コピーして配布することになっている。

### 8.4 成人期における男性の性腺機能低下症を疑うには

結婚年齢にある男性にとって性腺の発育不全はコンプレックスを抱くだけでなく、これからの人生に夢を持って生きて行けるかどうかといった大きな問題である。本人からの訴えがない限りまた本人が医療機関を受診しない限り診断ができず、無治療のまま独身で送ることになる。何等かの他の疾患でたまたま医師に外性器の診察を受けてペニスと精巣が著しく小さくそこで性腺機能低下症を疑われて内分泌科に紹介となって診断されることがある。その様に偶然の機会があつて診断され治療できることになった患者さんはまれでありその何倍かの患者さんが見逃されている可能性がある。1例を挙げると、21才の男性が股関節に痛みがあり整形外科で検査の結果「大腿骨頭迂り症」であることがわかり、手術を受けることになって初めて外性器の発育不全を発見され私の外来に紹介された例がある。結局私が経験した第1例目のカルマン症候群の患者さんで、この年

まで二次性徴が来ないことに対して治療が無いものと思って諦めておられたということである。そしてゴナドトロピン療法を開始して半年ごろから声変わりが始まりニキビをあらわれペニスと精巣も成人レベルに発育し性格的にも男性的で逞しくなった。特に本人にとって大きな喜びは今まで抱いていたコンプレックスから解き放たれ、自分の体が本来正常であるということを実感でき自信を持って生きていけるようになったということが最も大きな治療効果であったと言える。この様に偶然発見される例は30代から40代の男性もあり、もし思春期年齢で発見されて治療を受けておれば結婚もできて夢のある人生を送れたかと思うと、ゴナドトロピン療法の治療効果を知っている著者にとって非常に残念に思うのである。

このような患者さんを発見することは困難であるが一般の内科医が「男子性腺機能低下症」の可能性を疑って検査することが必要である。検査の方法は後ほど説明するが、特に外性器を診察することなく血中テストステロンとLH,FSHを測定するだけでスクリーニングできるのである。

## 1) 成人期の男子性腺機能低下症の診断を担当するのは何科か

本人が具体的に性腺(ペニスや精巣)の発育が遅いことを自覚して医療機関を受診される場合、その多くは泌尿器科を受診することになる。しかし泌尿器科は性腺の外科的治療を主に担当する科であり、男子性腺機能低下症の原因の明らかにし治療方針を立てるのは内分泌内科の専門医である。男子性腺機能低下症には性腺そのものに問題のある「原発性性腺機能低下症」から下垂体や視床下部に問題のある「二次性性腺機能低下症」までその原因はさまざまである。そのため性腺機能低下症の診断の入り口は内分泌内科であり、そこで性腺形成不全や停留精巣など外科的治療が必要な場合には泌尿器科が担当することになる。では内分泌内科の専門医の目からみてどのような症状や所見から性腺機能低下症を疑うかを解説する。

## 2) どのような症状から性腺機能低下症を疑うか

本人が性腺の発育が悪いとか、性欲がないあるいはペニスが勃起しないなどといった性腺の異常を実感して医療機関を受診する場合はその時点

から性腺機能低下症や性腺形成不全などを疑えるため診断まで比較的容易に進めることができる。しかし本人が性腺の異常を自覚しながらも羞恥心やそれ自体日常生活に支障がなければ訴えず、むしろ他の疾患の診断の過程で発見されることが少なくない。40年前の経験であるが23才の180 cmの高身長で歩行時に股関節に強い痛みあることで整形外科を受診し、「大腿骨頭迂り症」という骨端線が閉じないところに荷重負荷がかかって大腿骨頭がずれてしまう疾患であることが明らかとなって手術を受けることになった。その時整形外科医が患者のペニスが著しく小さく子どもの様であることに気が付き内分泌の専門医である私に紹介されてきた。思春期年齢になっても声変わりやニキビ、そして髭などは生えてこずしかし身長だけは20歳近くまで伸び高身長であった。聞いてみると臭いが分からないとの事。本人は周りから言われるまで臭いというものがどのようなものかは知らなかったし今もわからないという。以上の話だけで私は「カルマン症候群」を疑った。それまで私はカルマン症候群の患者さんを診たことはなかったが、内分泌のテキストに嗅覚欠損と性腺機能低下症を伴う疾患の記述のあることを思い出した。診断は的中した。この患者さんが私がカルマン症候群を経験した第1例目である。このように他の疾患の治療で偶然発見される例もあるが、われわれ医師は患者さんからの訴えと身体所見から性腺を診察しなくても疑うべき点が多くあるのである。「疑うべき所見」をきっかけに性腺機能低下症に目を向けて後述する簡単なスクリーニングを行って頂きたいと考えている。

### 3) 患者さんの自覚症状から疑うには

男子性腺機能低下症の患者さんが訴える自覚症状の根本的な原因は血中Teが低値であることによる。Teはすでに述べた様に単に性腺に対する働きだけでなく、全身の代謝や脳や神経系あるいは筋力の維持など多方面に作用するホルモンである。そのため診察で性腺の状態を観察できなくてもTe低値に伴う症状から性腺機能低下症を疑うことができるのである。まずそ本人が訴える自覚症状を挙げてそれぞれ具体例を紹介する。

### 男性性腺機能低下症を疑う自覚症状

1. 持続する全身倦怠感と易疲労感（すぐ疲れてしまう）
2. 労作時の息切れと持続力の低下
3. 筋力低下（筋トレしても筋力がつかない）
4. 気分的に鬱状態で元気がでない
5. いつも不安にさいなまれてチャレンジできない。
- 6.
7. 好きな女性があっても声を掛ける勇気がでない。
8. いつも劣等意識にさいなまれている。

以上は私が性腺機能低下症の患者さんに話を聞いてリストアップした症状であるがおおむね共通している。これらの症状は治療により完璧に消失することから男子性腺機能低下症の自覚症状と捉えてよいと考える。すべてこれらの症状は血中  $T_e$  不足で説明できるのである。

ここで注意が必要な点は、先天性の性腺機能低下症の患者さんの場合は自身の自覚症状が自分にとっては異常ではないと理解しており、治療して初めてこれが足りなかったのか、これが正常なのかと振り返ってその治療効果の大きさに気づくことになる。一方二次性徴が完成して以降の成人から発症した性腺機能低下症の場合には、今までの元気な頃と比べて種々の自覚症状に気づいており、治療により回復して納得するという経緯なのである。私は多くの性腺機能低下症の患者さんを治療しており治療の効果を直接患者さんから聞くことができる。医学書には患者さんの一見不定愁訴のような訴えは記載されておらず、この漠然として不安感や倦怠感あるいは鬱的症状が診断にとって重要であり、治療の効果を評価するうえでも私はそれぞれの項目について問いただしている。

ある低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の40歳になる患者さんで治療により著しく元気になり、本人が幼かった頃からの辛かった事などを振り返って、この本の作成に役に立てたらと回想録を送ってくれたので自覚症状の変化について記載されているところを紹介する。本来なら全文を紹



介したいと思う生々しい内容で学会出張の新幹線の中で何度も読み直して胸が熱くなり涙するところもあった。そして私の仕事の原点がここにあると教えられたと彼に感謝している。

### I.H. 氏の回想録から

4 1歳で初めて私の処で「低ゴナドトロピン性性腺機能低下症」と診断され治療を開始することになった患者さんが幼い頃からの辛かった思いと治療で著しく良くなった事など12ページ(00文字)に纏めてくれたので以下に抜粋して紹介する。

彼は最初に「僕自身の経験や思っていたことでなにかお役にてればと少しづつ綴っていきこうと思います。誰にも相談できずに悩んでいた時期が長く思春期や青春時代みたいな時間がぼくにはなかったので、僕のような人が少しでも居なくなっしてほしいです。」と切り出して以下小学校からの思い出から記述してくれた。思春期年齢から現在までの辛かった思いについては別に紹介するとして私に治療を受けてから変わったところや良くなった点など性腺機能低下症の自覚症状を示す内容を彼の記述から拾ってみた。

#### 1. とにかく疲れにくくなったこと

以前は夕方になると疲れきて、もうあとは明日にしようかとおもっていたが、治療を受けて現在は朝7時半頃から出勤し、夕方もノンストップで頭が冴え続けとても意欲的に仕事をしています。今まで趣味の釣りも夜釣りで遅くなっても翌日元気朝から仕事ができるようになった。

#### 2. 熟睡できるようになった

以前はなかなか眠れず、朝起きてもすっきりしなかったのが、すぐに寝付けるように熟睡し寝覚めも良くなりました。

#### 3. お腹の調子が良くなった。

今まで胃腸の調子が悪く近所の胃腸科でよく薬も貰っていましたが、今は腹痛などもなく快調です。

#### 4. 視界がクリアになったように見える世界が変わった

体力面や精神面での変化からか、表現が難しいのですが視界がクリアになったというか明かになった感じで、今まで見えていた世界と少し違う気持ちになります。以前は薄いフィルターがかかったように世界が見えていました。やはり健康とはこういうものなんだと思います。

## 5. これからの人生に意欲と希望

他にも良くなったことはいろいろありますが、メンタルの部分がこうも変わるものかと本当に驚きです。18歳くらいからこんなメンタルと体力があればもっと人生変わっただろうと思います。ここからでも出来なかったことややらなかったこと、人より遅れていたことなどスピードを上げて取り戻すつもりです。

最後に彼からのメッセージとして「僕は40歳にして幸運にも先生のところに辿りつけましたが、今も僕と同じ病気で悩みながら毎日生きている人は少なからずいるはずですよ。小学生のときの健康診断等、誰もが通る道の途中で検査や診断をしてほしいと思います。そして僕のように、人生変わった！ 生まれ変わった！ と思える患者さんをどんどん作ってほしいです。」

彼からのこのメッセージを読んで私の使命を改めて知らされたというところである。彼はさらに早期診断の必要性を訴えており私もその一つの方法として「岡本式精巣自己触診法」を開発して学校健診に組み込む運動を行っている。

### 4)患者さんの他覚的所見から疑うには

他覚的所見というのは医師が診察の場で患者さんと対面し、また診察をおこなって医学的に異常であると判断する身体的特徴を言う。性腺機能低下症を発見するための所見は性腺を直接診察する以外は疑わしい所見というだけで決定打に欠けるため、医師が性腺機能低下症を疑って診察するかどうかに掛かっている。特に成長期の男性の場合は思春期遅発症との鑑別が困難で親御さんが心配して連れてこられても診断が困難な場合が多い。思春期初来の年齢には大きな幅があり、最も確実な所見は精巣容量を測定することである。しかし思春期年齢の男子の性腺を十分な説明なしに

診察することは本人にとって屈辱できであり、むしろ心理的なトラウマとなる可能性がある。そのためには「二次性徴」という性発育の二次的な特徴を詳細に捉えてどの程度疑わしいかを解析し最後に性腺である陰茎と陰囊そして精巣容量を測定することである。その場合われわれは往々にして暦の年齢から性発育を評価するが、もっとも正しい評価の方法は「骨年齢」に合せて性発育を評価することである。骨年齢こそが身体発育の最も客観的な年齢であるからである。

### 1. 思春期年齢（15才前後）で性腺機能低下症を疑うには

- ① 一見して子供っぽい印象
- ② 声変わりがまだない
- ③ 低身長
- ④ 骨年齢の遅れ

以上のリストに示す様に思春期年齢で性腺機能低下症を疑うことはいかに困難なことであるかを示している。この年齢では疑わし例をリストアップして追跡するしか無いのである。そのために著者は「岡本式精巣自己触診法」を開発し中学校を卒業する15才の時点で自分で精巣を触診して疑いがあれば診察をうけられるような学校健診でのシステム化を進めている。

### 2. 成人で性腺機能低下症を疑う他覚的所見とは

思春期以降20代から40代までの男性が性腺機能低下症を有していても性腺を診察しない限り診断はつかない。そのため思春期年齢で親が二次性徴が来ない事を心配して連れてこなければその後は本人が悩みながら医療機関を受診するまで診断されないことになる。私が見ているカルマン症候群やクラインフェルター症候群の患者さんなどは30代から40代で私のホームページにアクセスして相談に来られている。この年齢になると身長は二十歳を過ぎても身長が伸びており身長は比較的高く手足の長いいわゆる類宦官様体形をていしていることが多い。そして髭はほとんど

見られず、筋の発達が悪く、全身の脂肪の分布が女性様である。特に筋力低下は特徴的で、懸垂ができず握力は30kg程度と女性のレベルである。診察で本人と話をしていると「男性特有のクセがなく、優しく温厚な人格者」である。そして何か不安気で自分でも「こわがり」と評している。

私が治療を担当している20代から40代までの患者さんの所見を下にまとめている。

平成30年8月6日記載