

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総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。

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。訂正と改訂を重ねながら完成まで持って行く予定です。

ご意見は 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分野として研究を重ね多くの患者さんの診断と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達成レベルとしてのエンドポイントはその様な患者さんがコンプレックスから解き放たれ、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き放つ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たい。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

第1章 性をどう捉えるか

1.1 ヒトにとって性とは

性腺機能異常を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、ヒトとして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て存在し、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。われわれが日頃ひも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の友人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、せっ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。

第2章 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という性腺刺激ホルモンが分泌されその一つである黄体化ホルモン：LH(luteinizing hormone)が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)の刺激によって精巣の精細管で精子の形成を促すことになる。Teは年齢に応じた血中濃度にセットされており、性腺である精巣と視床下部—下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)と云う。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 分泌と同時に造性能も障害され、いわゆる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: hFSH (human FSH **delivertive**) 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が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におと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以前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、精巣の発育は抑制され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可能である。もし拳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3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こととは？

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（拳児が得られるかどうか）さらには拳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）であって診断には至っていないのである。性腺機能低下症を診断するということは、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」と確定診断をください。

あるいは31歳で男性不妊の検査で、ホルモンの検査の結果血中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過剰X染色体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、病態は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病因まで明らかにするための性腺の分化と発育についてできるだけ診断へのアプローチに役立つ理解の仕方を説明する。

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、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は 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。そこにその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。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 200 ng/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嚢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、実は女の子であって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嚢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 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瞬時にピークを持つ分泌 (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 *KIS1* 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

私は男性ホルモンである 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 の合成までを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) に水酸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、コルチゾール、副腎アンドロゲンが合成される。