

著書作成中の原稿

男の子を持つお母さんとドクターのために

男子性腺機能低下症

小児から成人まで

Male Hypogonadism from Childhood to Adulthood

written by

SHINGO OKAMOTO

岡本新悟

お願い：

この原稿は今年中に出版を予定している「男子性腺機能低下症」の原稿です。私の40年の性腺疾患治療の集大成のつもりで書きました。あとは加筆と図表の追加で完成です。さらにホームページで紹介して完成にもっていく予定です。

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掲載したいと考えています。他の患者さんに勇気を与えてくれる文章があればお願いします。ご意見は

iryousoudan-ok@hotmail.co.jp

をお願いします。

本書は 2020 年 10 月 23 日京都大学、医療倫理学・遺伝医療学科の小杉真司教授の要請で「関西遺伝カウンセリング合同カンファレンス」で行った特別講演の原稿を基に加筆したものである。

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。脳腫瘍術後の下垂体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十分な治療効果が得られないことを痛感し本書を書くことにした。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が大切であると信じている。この度本書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かされたからである。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送れることである。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つき合っ恋をしたり、ましてや結婚を申し込む勇氣など到底できないのである。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が治療である**」と考えている。さらに私の願いはライフワークとしている「成長障害の早期診断」により性腺機能低下症を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て希望をもって成人を迎えてもらうことである。そのために著者は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。そして本書の表紙に「男の子をもったお母さんとドクターのために」と著者の願いを一行いれている。それは男の子の性発育で特に第一子の場合、お母さんにとっては未知の世界であり、どのように発育して

いくのか理解できない事が多い。思春期前で二次性徴が始まらない場合には本当に一人前の男の子になるのか不安を抱かれることがある。そのようなとき、この本をご覧頂き、どのような点に注意しておけばいいのか参考にさせていただけると思う。男の子の二次性徴が完成するかどうかを確認するのも親の務めと著者は考えており、男の子をもったお母さん方にぜひ本書を読んでいただきたいとの思いで表紙にメッセージを入れることにした。そして本書に共感を得て「男子性腺機能低下症」の領域の治療と進歩に努力してくれる若いドクターがでてきてくれることを期待している。

最後に2020年10月23日、京都大学医療倫理学・遺伝医療学科の小杉眞司教授からの招聘により「関西遺伝カウンセリング合同カンファレンス」で「男子性腺機能低下症の診断と治療」という演題で特別講演をさせていただいた。講演を終えて多くの質問を頂いたことが本書を作成する大きな動機となったことで改めて小杉教授に感謝したい。

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

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

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
- 8.2 乳幼児期から学童期までに注意する点
- 8.3 思春期発来から成人期までに注意する点

第9章 性腺機能低下症を疑って確定診断に至るには

9.1 血中テストステロンと LH, FSH の測定から病因検索まで

9.2 すべての性腺機能低下症は病因が明らかにできるか

第10章 性腺機能低下症の治療

10.1 病因が明らかにできない性腺機能低下症

10.2 ゴナドトロピン療法の注意点

10.3 テストステロン治療の注意点

第11章 カルマン症候群の診断から治療まで

11.1 カルマン症候群とは

11.2 カルマン症候群の遺伝子異常

11.3 カルマン症候群の患者さんはどこにいるのか

11.4 カルマン症候群の患者さんの診察で注意すること

11.5 カルマン症候群の患者さんの確定診断とは

11.6 診断のためには具体的にどのような検査を行うか

11.7 カルマン症候群と診断すれば

11.8 カルマン症候群のゴナドトロピン療法：FSH治療先行の意義

11.9 カルマン症候群の嗅覚障害の治療はできるか

11.10 カルマン症候群の他の合併症について

11.11 われわれの遺伝子解析の結果とその臨床応用

11.12 遺伝子解析をいかに患者さんに還元するか

第12章 他の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

12.1 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症：IHH

(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)とは

12.2 結婚率の差はどこに原因はどこにあるのか

12.3 脳腫瘍による下垂体機能低下症

第13章 クラインフェルター症候群

13.1 染色体異常発現のメカニズム

13.2 クラインフェルター症候群の生涯を通じた臨床像

13.3 臨床症状を染色体異常からどのように理解できるか

13.4 クラインフェルター症候群の患者が発見されるきっかけ

13.5 クラインフェルター症候群の理想的な治療とは

13.6 クラインフェルター症候群の早期診断とサポートシステム

13.7 告知と心理的ケアについて

14 章 男性更年期障害（LOH 症候群）と老化に伴う性腺機能低下症

14.1 鑑別診断に挙げるべき他の疾患とは

14.2 男性更年期障害の診断

14.3 男性更年期障害の治療

14.4 男性更年期障害類似の下垂体性性腺機能低下症の治療

第 15 章 性同一性障害の女性から男性例：GID of F to M

15.1 GID of F to M をどう見るか

15.2 診断をどうするか

15.3 ホルモン治療をどうするか

おわりに

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、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」という機能に依存して遺伝子を受け継いでいるのである。一方ヒトにとっての「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で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も言える。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」についての理解と想いを基に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「人と

って性とは」と題して、詩の形にまとめて私の思いを紹介した。

人にとって性とは

人にとって性とは

生命そのものに内在し

生命の共演によって新たな生命を生み出し

成長と発達の原動力となる

崇高な創造のエネルギーである

それは家族を構成するための

最も基本的な要素であり

コミュニケーションの力となり

人間社会を構築するための引力である

それは人生の喜びや悲しみ、ときには悲劇をももたらし

芸術を生み出す大きな力でもある

しかし誤れば犯罪にも加担する

手に負えない両刃の刃でもある

おかもと しんご

「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」がいかに深淵な存在であり、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

私は長らく内分泌疾患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の患者さんを多く診てきた。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40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についても Website で相談を受け、多くの患者さんや家族の方々の相談に乗っている。患者さん達は診断がつくまでの自分を振り返り、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まで同年齢の友人から劣ることに気づき、大きなコンプレックスを抱きながら生きてきたという。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声を掛ける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、先に夢を描けない人生に自殺したいと悩む患者さんもある。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、あえてそれを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子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」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、患者さん達が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一瞬にして払拭され喜びで涙を流される方が少なくないのである。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年後には恋人をつれて私の外来に訪れ「先生結婚を約束している彼女です、妊娠しましたので報告に来ました。先生ありがとうございました。」と、そしてその後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。このような例はホルモン治療だけでなく、心理的なコンサルトもうまく行った例である。せっかく治療で男性として完成にまでもって行っても、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少なくない。私はこの様な方々をなんとかしてあげたいと常々考えているのである。これは精神科医が担当できる領域ではなく、私の様な多くの男子の性腺機能低下症を治療し、彼らの辛い思いを受け止めてきた私のような医師が担当すべき領域であるとの思いでこの本を書くことにした。

1.4 視床下部—下垂体—性腺系の調節と男子性腺機能低下症の治療

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、ここでは視床下部—下垂体—性腺系の調節機構（**図1**）を念頭に置いた治療の概要について解説する。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形作る過程）から発育まで支配している。その視床下部からはゴナドトロピン放出ホルモン(gonadotropin releasing hormone: GnRH)によって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男性ホルモンであるテストステロン:Te (testosterone)の分泌を刺激す

る。もう一つは卵胞刺激ホルモン：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。Te は年齢に応じた血中濃度に維持されており、精巣と視床下部一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「精巣からの 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共通に見られる点である。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前述の 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、治療により性腺機能を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 が上昇し高値にも関わらず、精巣からの Te 分泌と造精能が障害されるため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：h CG (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一下垂体一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。時に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の患者にテストステロン治療を続けておられる患者があり、この治

療では精巣機能を抑制する結果精子形成ができず誤った治療である。

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。

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もう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ではない治療である。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2章 男子性腺の発生から分化そして発育まで

2.1 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（疾患に伴う症状）を言っているだけであって、診断そのものと言っ

ているのでは無い。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21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 Testosterone (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）もけっこう少なくない。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。それを(図2)に示しながら説明する。まず受精卵から桑実胚に分化し胎児の原型が形作られ、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 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。以降は視床下部一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は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 (図2参照)

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、生後から2, 3か月にかけて少し大きくなって陰囊には色素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急上昇を示してくる。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。血中 Te 濃度は 20 歳前後から 30 歳台までをピークとし、その後次第に低下していく、そして 60 台以降も低下の道をたどるが 80 歳を過ぎても生涯一定レベル (200ng/dl~300ng/dl) を維持することになる。

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。まず頭に置いておくべき事は発生の時点で解剖学的な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囊となり、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兒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疾患で、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 Te 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。ただ陰囊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発生初期の性腺原器が女性型である事を実例でもって納得しているのである。そのような一見外性器が男性化して生まれてきた女性に対しては、治療として生後から副腎皮質ホルモンであるヒドロコチゾン服用し、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性として成長し、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酵素と代謝のステップを教えてくれ、かつ男性ホルモンの性腺への働きを実証してくれる疾患はない。

我々はこの胎内での秘密の 10 か月の間に性腺原器が分化と発育を繰り返し、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（男性が一人前の男になるには女性で苦労しなければならない?）」と言われることは

一面事実なのである。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私は考えている。

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3**）。

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androstenedione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。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90パーセント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環境に適応した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点、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 β -水酸化酵素や17 α -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。また性腺系の分化から発育を進化という一面から眺めることで種々の遺伝子異常による疾患が理解することができる。

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先に述べた通りである。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。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。なぜ性腺系にはこのような何段階もの調節計が必要なのだろうか。まさに映画のゴッドファーザーとファミリーの糸乱れぬ命令系統と同じ調節機構で成り立っている。おそらく性腺は発生の時点から刻々と成長と発達に対応し、生殖という一大イベントの立役者となり、種の保存と生命の維持に無くてならない働きをするため進化したと見ることができる。

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ンの男性化への作用は雄性として何を目的とするのだろうか。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ときに粗暴ともなり格闘技に熱中するようになる。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、自身の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、男子を働きバチと戦い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性腺を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テストステロンが闘争ホルモン（fighting hormone）であるという特徴から眺めると非常に理解しやすい。その目的のためにテストステロンによって体の組織がそれぞれ特有の働きを担うことになる。それらを次のリストで示し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. 闘争本能の脳への作用

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かつ強力な機能である。ここでは男子性腺の機能を「妊孕能：ニンヨウノウ」と称し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の刺激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の働きによって精子の形成がプロモートされる。そこにテストステロンが作用することによって成熟した精子形成への過程が進められることになる。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、精細管における精子形成の関係を、われわれ専門医は患者さんの治療を続ける中で実感しているのである。

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であるかは、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まで感じるものである。雄性としての男子が子孫を残すための 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

体形を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しか言えない。テストステロンは単に筋力維持だけでなく、その大元はタンパク同作用であり、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。

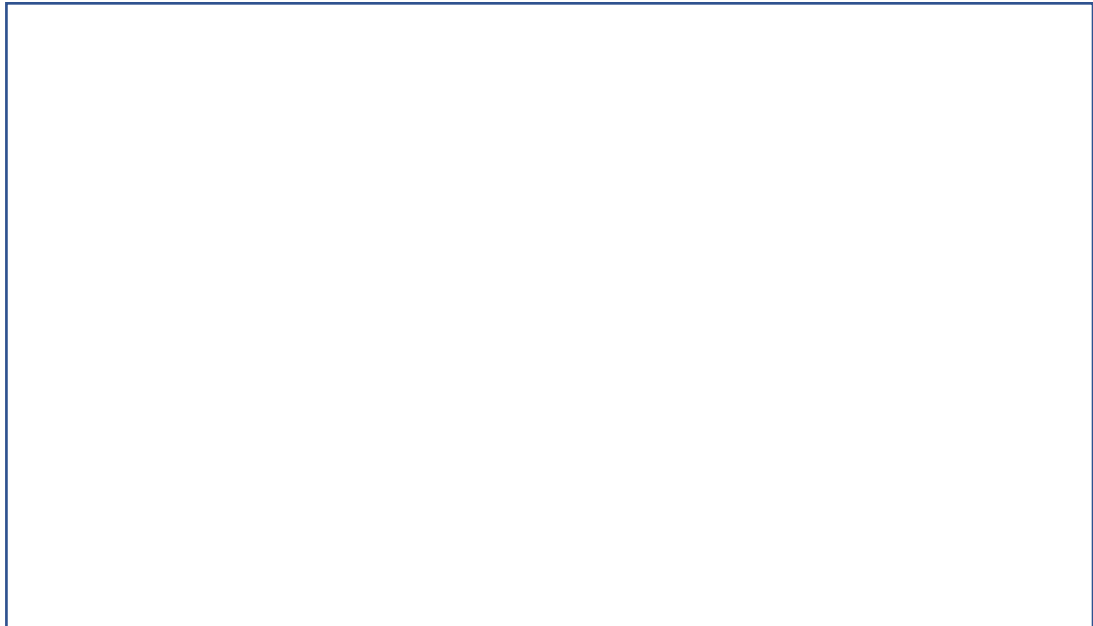
私の治療経験から：治療によって蘇った患者さん

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は中年の男性のように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の診断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に抜擢され県で一位のセーブ記録を樹立した。そして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

テストステロンは骨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た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でヘモグロビンが 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量を半量として注射の間隔を短くして正常に戻すことができた。またクラインフェルター症候群の患者さんで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の合成促進に働くが、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、糖の代謝という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、手足の長いヒョロ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筋力も強くならなかったと。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女性ホルモンである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治療中の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. 女子とは異なる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。そして原始時代からの男子に求められた能力は、進化の過程で人としての社会的動物として環境からの影響で、女性とは異なった能力が培われてきたと考えられる。しかしまだまだ解明されていない領域であり、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。

男性の脳に及ぼすテストステロンの影響

- a. 男子としての生殖機能の高揚（性欲の亢進）
- b. 闘争本能の高揚
- c. 社会性

- d. 論理性
- e. 客観性
- f. 予見能力

以上は男子個人としては多くの子孫を残し、仲間同士で一族を敵からの侵略から守るために培われた統率のとれた能力と見ることができる。確かに地図が読めるという能力や、囲碁や将棋といった戦いのゲームで才能を発揮しているのが男性であることから、これらがテストステロンによって増幅されている能力であることが理解できる。男子性腺機能低下症の場合、このような男子特有の能力に劣ることになり、思春期年齢や成人期に同年齢の男性に比べて体力や競争心さらには友達との協調性にかける場合があり、グループから虐めを受けることにもなる。いま学校などで「いじめ」が問題になっているが、著者は男子性腺機能低下症を多く診てきた経験から、本来男性が求められる能力が劣ることから、そのグループにとって足手まといとみなし排除するという、おそらく原始時代からおこなっているグループ内選択の行動であるとみなしている。男子性腺機能低下症の患者さんはつらい立場にいるのである。

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温厚な人柄であるという実感からである。この様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とって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、脳にも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 (gender identity) 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の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。これは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ー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正常の男児と、それを欠いている男性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でしょうか」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るうちに、私をみ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、私の長い経験から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経験的な感覚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や争い事を起こすことのないいわゆる「女性的」で温厚な人柄である。男性医師である私からは非常に接しやすく好感のもてる、また繊細な感情が理解できる人柄なのである。むしろ人間性としては男子性腺機能低下症の患者さんの方が好ましく映ることが多い。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。

2) 出生直後から起こった場合

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6例治療している。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から下垂体茎の断裂を伴い、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も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多くの医師に興味を持っていただいた。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る。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、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のための診断に役立つ可能性があると考え、研究を続けている。

3) 思春期前の年齢に起こった場合

この様な例の多く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）作用を有する点鼻のデスモプレシン（経口塗布剤ではミニリンメルト）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慎重な判断が求められる。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製剤（hCG製剤と rhFSH 製剤）の補充療法が基本である。しかし性発育のスタートとそのスピードに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、この年齢層では発見されることが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。この様な例は本来ゴナドトロピンが高くゴナドトロピン治療で効果がえられないのである。そのため思春期年齢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。この場合も骨年齢を考慮しながら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。このような原発性性腺機能低下症の場合、精巣機能障害によって妊孕能を欠くことが多く、妊孕能の有無についての告知（子供ができないという事についての説明）は思春期年齢では行ってはならないことである。要するにこの年齢で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を払拭して自信をもって生きていける様に心理面からのサポートも含めての治療が必要である。

4) 思春期以降から成人期に起こった場合

二次性徴が完成して以降に発症する性腺機能低下症の多くは、脳腫瘍や脳血管障害あるいは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。これらの疾患に伴う性腺機能低下症は原疾患が重症であれば、原疾患に対する治療に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。交通事故による頭部外傷などで、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、他にさらに過剰な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遺伝子の量的作用 (gene dosage effect) という負の作用が現れて来る。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、特に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、その後は次第に 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 (図 4)。その場合は形成外科的な乳房切除術の対象となる。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。男子の生殖能としての妊孕能には個人差はあるが、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 SNS 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も行う。診断と治療については第 15 章で別に解説するとして、治療により明らかに元気に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、生殖機能が（血中Teレベルからみて）40歳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。

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は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Te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、さらに視床下部性か下垂体性かは視床下部ホルモンであるLH-RH負荷試の反応で判断される。負荷試験で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れぞれ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、〇〇遺伝子の異常による視床下部性性腺機能低下症という確定診断が下されることになる。

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

① X 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

カルマン症候群 : *KAL1* gene 以外の遺伝子変異

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

その他

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。詳細は後程解説する。

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

③ 下垂体腫瘍

④ 髄膜種

- ⑤ 下垂体卒中
- ⑥ 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
- ⑦ 頭部外傷
- ⑧ 中枢への放射線照射
- ⑨ 過激な運動
- ⑩ 栄養障害（思春期痩せ症）
- ⑪ タンパク同化ホルモン過剰投与
- ⑫ 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、その結果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。臨床医にとって性腺はブラックボックスであり、それに気が付いて開けられるかどうかはまさに臨床医のセンスと能力が試されるのである。

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

このグループのほとんどがクラインフェルター症候群で、出生男児の8000人から10000人に1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。例えば人口5万人の町に25人の患者さんがあるはずであるがほとんど無治療で放置されているのが現状である。他の疾患は非常にまれであり、先天性精巣欠損などは50年近い私の臨床経験で1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。しかし HIV 感染や抗癌剤あるいは他の薬剤や良かれと思って服用しているサプリメント、さらには環境ホルモンなど男子性腺に対する影響は思いのほか大きいものがある。そのため現在治療中の疾患や薬剤の作用に加え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 Testosterone 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。

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、ペニスも大きくなり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、母親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。著者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訴えている。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と考えられる。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（同じ性腺機能低下症の同胞例）がコンプレックスとうつ状態で自死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

新生児期の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)さらにはアッ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記載して残してもらいたい。

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。新生児の場合、生後2, 3か月頃に血中Teが高くなる時期(mini-pubertyと称される)があり、その時には出生時よりもペニスのサイズや陰囊が大きくなる。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囊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囊も大きく色素沈着も見られる。またペニスと陰囊と思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) 陰囊の状態と尿道下裂の有無

陰囊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膺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

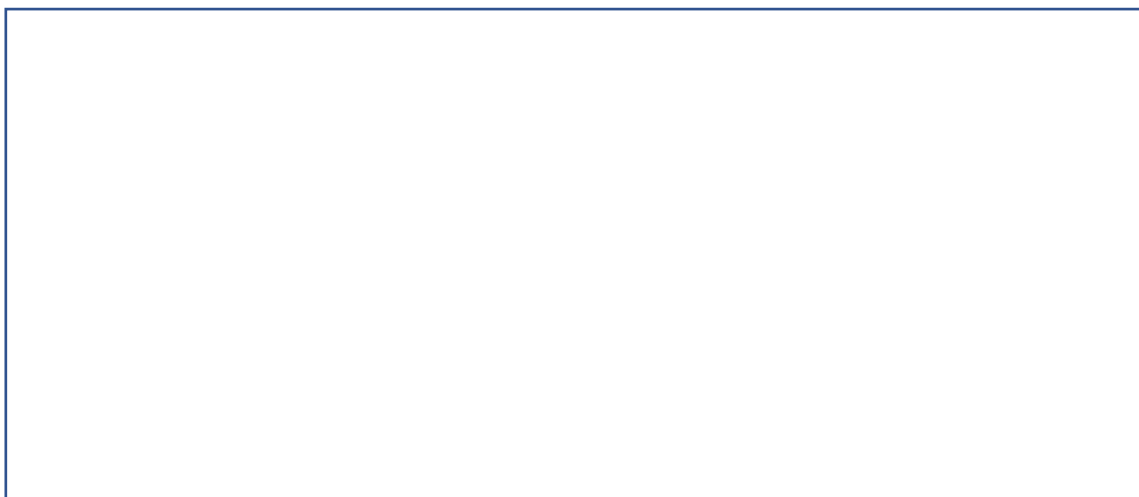
出生時に陰嚢内に左右の精巣が蝕知できるかどうかを確認することは非常に重要なことである。ときに片方（特に左が多い）の精巣が触れず、鼠径部に触れる場合、あるいは腹腔内にあつて蝕知できない場合がある。また両側とも精巣を蝕知できない場合もある。両側の停留精巣の多くはカルマン症候群のような低ゴナドトロピン性性腺機能低下症である場合が多い。私が診ているカルマン症候群の例で46例のうち8例に両側の停留精巣をみている。新生児の停留精巣を男子性腺機能低下症のスクリーニングに使う必要がある。その所見を母子手帳に記載し、その後の乳児検診などで追跡することが重要で、停留精巣があれば手術で機械的に精巣を下降させればよい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見落としてしまう。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についてのデータはない。精巣の発育の評価に使う精巣容量計（オルチドメータ: orchidometer）は触診によって2mlから4ml, 6mlと2ml刻みで容量として表記される。新生児期の精巣容量を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歳児検診でも性腺の所見を記載する項が必要と考えている。男子の性腺の状態を直接触診できる年齢はこ

の3歳までであることから、いかにこの時期の記録が大切であるかがわかる。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



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調べるため、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。この月数では血中Teの値は100ng/dl以上あってもよいはずである。遺伝子解析を行ったところ *KAL1* 遺伝子に変異が見つかり、カルマン症候群と診断した。マイクロペニスに対してはエナルモンデポー® 25 mgを3回注射して正常レベルになった。今後思春期年齢に入ってからLH,FSH および Te の上昇が見られないことを確認してゴナドトロピン療法を開始したいと考えている。

8.2 乳幼児期から学童期までに注意する点

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。この日本の学校検診システムは世界に誇るシステムであるが、性腺機能の検診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、1 歳半、3 歳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。この乳幼児健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6mlまでは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触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う必要がある点と、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で多くの例で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。その中に先々性腺機能低下症が顕性化する例が含まれており、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) 学童期から思春期前までの問題点

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特に12歳までの問題を挙げる。この時期は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。この時期では性腺はまだ静かな時期で、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6ml程度から10ml程度までゆっくり発育している。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らすための準備期間で思春期発来のタイミングを計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発育も個人差が非常に大きいからである。男子の性発育を客観的に評価するには精巣容量を経時的に測定し、6mlを超えた時点とするのが最も確実ではあるが、余程性発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見落としてしまうことになる。女子の場合は乳房の発育は母親からみても二次性徴の発来の目安であり、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

著者は30年前から学校検診における成長障害の早期発見のためのスクリーニング法を考案し、現在まで多くの小・中学校で使ってもらっている。その方法は WHAMES 法と称し、ガイドブック (図0) を作成して学校検診の場で、その名称があらわす文字である、W:weight、H: height、A : appearance、M : mentality、E: emotion 、S: sexual development に異常を疑ったときに名簿にそのシンボルマークを記入して置き追跡し必要なら専門の医師に紹介するという方法である。この方法は簡単でかつ現在行われている学校検診にそのまま組み込めるという利点から全国の学校検診でも使われている。特にこの方法では低身長や肥満などの例をスクリーニングするのに優れておりその中から多くの成長障害の例を発見した。また性腺機能低下症も発見された。その有用性について国際内分泌学会で報告している (図0)。しかしこの方法では男性性腺機能低下症の発見が予想よりも少なく本法に追加する形で精巣自己触診法を考案した。

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。特に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きている。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、子供の頃のままであることを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や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な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。」とい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 (図0)

まず対象となる成長期の男子をもれなく検査できる場としては学校健診が最も適している。しかし学校健診の場で学校医が性腺の検診を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方法を考案した。中学校を卒業する時の男子は卒後1年以内に全員15才になる。この時期を逃さず検査すれば多くの男子性腺機能低下症は治療が必要な時期に発見されることになる。その方法とは自身の精巣を自分で触診して、ある基準より小さければ専門医に相談するという方法である。

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

トされた「岡本式精巣触診票」に掲載されているオルヒドメーターの等倍図の精巣モデルと自分の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m lを読み取る。そして左右とも6 m l以下であれば性腺機能低下を有する可能性があるとして、半年待ってまだ6 m l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。ここで性腺機能低下症を疑う精巣容量を6 m l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5 m l以下であり、本人の触診誤差と偽陰性も含めて6 m l以下としている。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掛かっている。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一生を送ることになる。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っ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

いうことを自覚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自覚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。21才で180cm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」という診断を受けた。それは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理解できず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40年前に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」をきっかけに一般臨床医に性腺機能低下症というものに目を向けて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. 好きな女性があっても声を掛ける勇気がでない。
7. 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、多くの患者さんで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 Te 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、自覚症状の変化についてこの本の作成に役に立てられたらと回想録を送ってくれたので紹介する。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

41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も、僕のような人が少しでも居なくなってほしいです。」と切り出し、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、私に治療をう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てきて、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で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るくなった感じで、今まで見えていた世界と少し違う気持ちがします。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、やれなかったこと、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。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。その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的であり、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ないのである。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確定診断はつかない。そのため思春期年齢で親が息子の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20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、筋の発達が不良で、全身の脂肪の分布が女性様である。特に筋力低下は特徴できで、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、優しく温厚ないわゆる人格者」である。そして何事にも引込み思案で自信が持てず自分でも「こわがり」と評している。しかしその目で診ると性腺機能低下症の男性特有の身体的特徴が見えてくるのである。私

治療を担当している20代から40代の患者さんの所見を下にまとめている。

青壮年期の男子性腺機能低下症の患者さんの特徴

A:外見的特徴

1. 声がかん高く少年のトーンである
2. 手足が長く背が高い（類宦官様体形と称される）
3. 髭が生えない（本人は髭を剃らないという）
4. 体毛が薄く皮膚のきめ細かく女性的な特徴
5. 筋の発達不良で体形が女性型
（本人は筋トレしても筋肉がつかず懸垂ができないと訴える）
6. 皮下脂肪が女性的で女性化乳房（皮下脂肪による）を呈する

B:性腺の特徴

1. 陰茎が小さい（疾患によって差がある）
2. 陰毛が無いか薄い
3. 陰囊の皮膚の進展性が少ない
4. 精巣容量が小さく、触診で弾力性がない。
（無治療であれば6m以下で、停留精巣の場合もある）

第9章 性腺機能低下症を疑って確定診断に至るには

9.1 血中テストステロンとLH, FSHの測定から病因検索まで

血中Teが低値であることが男子性腺機能低下症の前提条件である。その場合ゴナドトロピンが高いか低いかで最初に示した高ゴナドトロピン性か低ゴナドトロピン性かに分類される。高ゴナドトロピン性であれば精巣そのものに原因があり、低ゴナドトロピン性であれば下垂体か視床下部さらに高次の脳に原因があると考え検討を加える。性腺機能低下症というのは性腺機能異常の中の一つの症候であり、診断名ではない。ある疾患の診断を下すという事は、その疾患が呈する症候とそれをきたす原因とを結

びつける病態まで明らかにできて初めてその疾患を診断できたというのである。例えば前述の21歳の大腿骨頭迂り症で整形外科を受診し、性腺発育不全で紹介されてきた患者さんの場合(図0)、血液検査で低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が明らかとなり、LH-RH負荷試験から視床下部性性腺機能低下症であることが明らかとなった。そして本人は匂いが分からないことから嗅覚検査を行って完全な嗅覚欠損を有することが明らかとなった。この時点で嗅覚欠損を伴う視床下部性性腺機能低下症からカルマン症候群であることが明らかとなった。しかし症候群というレベルでの診断は確定診断ではなく、症候を同じくする一つのグループに入るということであり、病因論からその症候の病態を説明できていない。結局カルマン症候群の候補遺伝子の解析で*KAL1*遺伝子に異常があることが明らかとなり*KAL1*遺伝子異常によるカルマン症候群と診断できるのである。また男性不妊で性腺機能低下を指摘された男性の場合、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症で精巣そのものに異常が考えられ、染色体検査で47,XXYであることからクラインフェルター症候群と診断された。精巣生検で精細管とセルトリ細胞、の萎縮と線維化がみられ、病因から症候である性腺機能低下症までの病態から説明がついたのである。

以上のように性腺機能低下症こそその診断を確定して初めて治療方針を立てることができるのである。

9.2 すべての性腺機能低下症は病因が明らかにできるか

すべての性腺機能低下症において病因まで明らかにでき確定診断が得られるとは限らない。特に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症ではその半数以上は原因を確定することが現在の医学では不可能である。先ほどのカルマン症候群でもその半数近くは病因遺伝子を明らかにできない。一方嗅覚異常を伴わない例で80%の例で遺伝子異常など原因が明らかにできない。そのためわれわれ医師はそのような病因が明らかにできない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を「特発性」という頭文字をつけて別扱いにしている(特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症: IHH: idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)。今後このようなグループで遺伝子異常あるいは他の病因が明らかとなって確定診断と称するレベ

ルで治療が可能な時代となるはずである。

第 10 章 性腺機能低下症の治療

10.1 病因が明らかにできない性腺機能低下症

性腺機能低下症で病因から治療ができる疾患は二次的な薬剤による場合や、摘出可能な腫瘍による場合くらいで、ほとんどはその根本的な原因から治療することができない。そのため性腺機能低下症に対しては血中 T_e の欠乏に対して、それを何等かの方法で補充する治療を行うことになる。クラインフェルター症候群のような精巣機能そのものの機能低下の場合はゴナドトロピン療法に効果が得られないためテストステロン治療となる。一方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の場合には、欠乏しているゴナドトロピンによって精巣を刺激し血中 T_e を上昇させかつ精子形成を促すことができる。そのため性腺機能低下症の治療はその病因如何を問わず、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両方を、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症にはテストステロン治療である。ときにセカンドオピニオンで相談に来られる患者さんが、カルマン症候群であるにも関わらずテストステロン治療を続けておられ、二次性徴は完成しているが精子が見られないという例を何例か経験している。テストステロン治療だけでは精子形成は促せないということである。ただ低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性で結婚され挙児を得た場合、その後はテストステロン治療だけか、hCG 治療だけで継続することになる。要するに病因が明らかにできなくても十分な治療法が用意されているということである。

10.2 ゴナドトロピン療法の注意点

ゴナドトロピン療法で使われるホルモン製剤には 2 種類あり、一つは LH 作用を有する胎盤性ゴナドトロピン (hCG) 製剤と、遺伝子工学で合成された FSH 作用を有する rhFSH がある。また hCG 製剤も遺伝子工学によって LH 作用を有する rhLH が合成されることになっている。これら

はそれぞれ下垂体からの LH, FSH 作用を目的として治療に使われる。治療開始において次の2つの点が問題になる。一つは何歳から治療を開始するかという点と、さらに治療開始からの投与量をどうするかである。すでに20歳を過ぎて発見され治療開始となった例には、正常の性発育を追いかけるように成人の維持量から開始してよい。しかし思春期年齢前に発見された例では、成長という観点から最終身長を考慮して治療を開始しなければならない。なぜならば Te は成長期の骨端軟骨の成熟に働き骨端線を閉じる方向に働くことになる。Te の骨への作用である骨成熟により一時的に身長の伸びが得られるように見えるが、その後骨端線が閉じて身長の伸びは止まることになる。そのため以前から17、8歳まで待つて骨端線が閉じてから性腺治療を開始するといった考え方があった。しかし思春期の最も多感な年齢で同級生と比べて二次性徴が全く進まず体力的にも劣ることから大きな劣等感を抱くことになる。この時期に抱いた劣等意識は生涯にわたって持ち続け、低い自己評価(self image)を自身に植え付けてしまう事になる。著者は思春期前ころに発見された性腺機能低下症にたいしては15歳ころから少量のゴナドトロピン療法を開始し、3、4か月に1回骨年齢を評価して最終身長を予測しながら治療を続けている。例を挙げるとカルマン症候群であることが確定している男子なら15歳ころから導入期(induction period)としてゴナドトロピン®を週1回1000単位、rhFSH 75単位を週1回で続け、骨年齢を見ながら2、3年後か増量する。性腺機能低下症の場合多くは骨年齢が暦年齢より2、3年遅れているため12、3歳ころから骨年齢をみて少量のゴナドトロピン療法から治療開始しても決して最終身長を低くするようなことはなく、安心して治療ができると考えている。性腺機能低下症の男子の場合はゴナドトロピン療法を上手に操ることによって、最終身長を両親の身長から得られた目標身長(target height)より高くすることが可能であり、著者は身長170cmを目標身長となるようにゴナドトロピン療法のスピードを調整している。性腺機能低下症の場合骨端線の閉鎖は遅れるが20歳以上で骨端線が閉じた場合、ゴナドトロピン療法の維持療法に入る。その場合ゴナドトロピン®を3000単位から5000単位を週2回、ゴナール F®を150単位で

週2回続けている。その場合注射と注射の間値の血中 Te の値が年齢相当を維持するようにゴナトロピン®の量を調整している。治療経過中1, 2年して同じ量のゴナトロピン®で次第に血中 Te が上昇し正常上限を超える場合 (Te 1,000ng/dl 以上) があり、それは治療により精巣が発育しライディヒ細胞が増加したことによると考えられる。一方下垂体茎断裂や脳腫瘍による例では、生下時に精巣はテストステロンシャワーをうけており、そのためゴナドトロピン療法にたいする反応も良く、維持量は先天性のカルマン症候群などの例より少なくてよい例が多い。思春期年齢からゴナドトロピン療法を開始する場合のガイドラインは骨年齢を血中 Te の値であると言える。

10.3 テストステロン治療の注意点

テストステロン治療を行うのは基本的には精巣機能障害を有する高ゴナドトロピン性性腺機能低下症にたいする治療で、多くはクラインフェルター症候群に対する補充療法である。また挙児を希望しない男性の場合の男性ホルモン補充療法はテストステロン治療でよい。現在われわれが使うことのできるテストステロン製剤はテストステロンエナンテートの筋注製剤で125mgと250mgのデポー型製剤 (エナルモンデポー®) のみである。125mg注では2週間に1回、また250mgでは3週間から4週間に1回とされている。しかしデポー型製剤であるため注射後の血中 Te 濃度は生理的なレベルとは大きく異なる事に注意する必要がある。まずデポー型であるため血中 Te は注射後2, 3日後にピークとなりその後ゆっくり低下していき125mg製剤であれば2週間後には基礎値近くまで低下する。本来生理的な Te の血中濃度はわずかな日内変動を示しながら、ある一定濃度を推移している。デポー型製剤が呈する血中 Te 濃度の推移は生理的な Te の作用では見られない副反応を呈するのである。それは注射後2, 3日後の高いピークによる異常な性欲の亢進と攻撃性、そして血中濃度が低下してきたときの強い全身倦怠感と精神的なうつ状態といった血中 Te の濃度変化による症状である。患者さんによってはうつ状態のときには仕事が手に付かないこともあるとのことである。これを解消する

ために著者は125 mgを25 mgずつ注射器に分注し、3日に1回注射する方法で治療を続けている患者さんが10名ほどあり、それらの症状は完全に解消され、気分よく生活できると遠方からこの治療法を希望してこられる方が数名ある。さらに問題はデポー型の注射製剤の場合、血中Te濃度でどの点が生理的な血中濃度に相当するかという点である。著者は注射と注射の間値がその患者さんの年齢平均であれば適切な量であるとして、定期的に血中濃度を測定して注射の量を調整している。今後血中濃度が安定するテストステロン製剤やパッチ製剤の本邦への導入が望まれる。

さらに問題は思春期年齢から治療を開始する場合いつどの程度の量で開始するかが問題となる。この点についてはゴナドトロピン療法についての注意点と同じであり、骨年齢を慎重に追跡しながら最終身長が170 cmを超える程度に維持できるようテストステロン治療を行っている。幸いテストステロン製剤による治療では測定した血中Te濃度が、そのまま測定値として信頼できるためコントロールは決して難しいものではない。

そして男子におけるテストステロン治療は生涯つづけるものであるという点である。男性の場合血中Teは高齢者でもある一定レベルを維持しており80歳台、90歳台でも血中濃度は200~300ng/dlを推移している。しかし男子で50歳を過ぎてテストステロン治療を続ける場合には前立腺癌の検査としてPSAの測定が必要である。そのため女性に対するカウフマン療法が更年期年齢過ぎで打ち切られるのとは根本的に異なるのである。

第11章 カルマン症候群の診断から治療まで

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の代表的疾患であるカルマン症候群を例に、その診断から治療までを説明する。著者はカルマン症候群の患者さんの発見が遅れる例が多いことから、15年前からWeb siteでカルマン症候群の患者さんと家族のためのコンサルトルームを創設し、多くの患者さんから相談をうけている。その結果現在40名を超えるカルマン症候群の患者さんが、全国から当院に受診にこられている。患者さんたちは診

断がついてやっと治療開始となるまでの辛かった思いを吐露してくれる。その辛い思いを聞く中で「男子性腺機能低下症は現在医療の盲点である」ことに気が付いた。そのため前述の精巣自己触診票などの早期診断の方法を考案し、学校検診での啓発を続けている。ここでは私がカルマン症候群について続けてきたアプローチと遺伝子解析の結果、さらにはその結果をいかに臨床に応用し、早期診断につなげることができるかという点についても紹介する。

11.1 カルマン症候群とは

カルマン症候群は 1944 年に Kallmann が 4 例の嗅覚欠損と伴う性腺機能低下症を遺伝疾患として捉え報告したのに始まる。嗅覚欠損と性腺機能低下症がどのような点で結びつくのかは長らく謎であった。しかし 1989 年 Schwanzel-Fukuda が GnRH 分泌細胞が鼻粘膜下の olfactory placode に発生し、嗅神経の軸索に沿って migrate することをつきとめた。そして視床下部に到達して GnRH 分泌神経細胞として着床し、軸索を正中隆起部に伸ばし、視床下部ホルモンである GnRH を下垂体に放出するという機序を明らかにした。カルマン症候群では嗅神経の欠損により結果的に GnRH が視床下部に migrate できず、嗅覚欠損と視床下部性腺機能低下症を呈することになる。その原因として最初にカルマン症候群の候補遺伝子として *KAL1* 遺伝子 (*ANOS1* 遺伝子) が発見され、その異常により発現することが明らかにされた (図 0)。*KAL1* 遺伝子は anosmin という機能蛋白をコードしており、この蛋白が嗅神経の軸索の伸長とそれに伴う神経終末の接着能に働くとされている。そのためこの蛋白の欠損により嗅神経の軸索延長が障害され、嗅覚異常とそれを足掛かりに migrate する GnRH の欠損から視床下部性腺機能低下症を伴いカルマン症候群が発現することになる。いまから 15 年前に著者のグループが本邦で初めて *KAL1* 遺伝子の解析に成功し、我々が治療していた 4 例と全国から紹介をうけた 15 例のカルマン症候群の *KAL1* 遺伝子の解析を行った。その結果 19 例のうち 4 例に変異を認めた。その結果 19 例のカルマン症候群で *KAL1* 遺伝子に異常が見つかったのは 4 例で残りの 15 例には変異は見つからなかった

(図0)。その当時カルマン症候群のほとんどは *KAL1* 遺伝子の異常で説明できるものと思っていたが、80%の例で原因不明ということになった。カルマン症候群がいかに heterogeneous な疾患であるかを知らされた。その後遺伝子医学の進歩でカルマン症候群に特異的な候補遺伝子として *ANOS1 (KAL1)* 以外に *FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7, FGF8* 遺伝子などが明らかとなり、またカルマン症候群と特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (IHH) の両者にまたがる候補遺伝子 *WDRF11, GNRHR, HS6T1, KISS1, KISS1R, SEMA3A, IL17RD, TAC3, TACR3, SOX10* 遺伝子などが明らかとなった (図候補遺伝子3種類)。

11.2 カルマン症候群の遺伝子異常

現在までにカルマン症候群に特異的な候補遺伝子と IHH に特異的、あるいは両者に特異的な候補遺伝子を含め30以上の遺伝子が明らかとなっている (図0)。それら候補遺伝子群によるカルマン症候群の発生メカニズムを理解できるように、鼻粘膜の olfactory placode と嗅神経の軸索から嗅球、そして視床下部一下垂体系までを図式化した (図0)。図にはそれぞれの候補遺伝子の作用部位を予想して描き入れているが、今後新たな知見によって作用部位が詳細に示すことができるようになると思われる。*KAL1* 遺伝子異常によるカルマン症候群の発生メカニズムは非常に理解しやすいが、その他の遺伝子の異常がどのようなメカニズムで嗅神経欠損と GnRH 分泌細胞の障害をきたすのか不明と言わざるを得ない。著者はこのスキーマを眺めながら想像たくましく、自分なりの仮説を遊ばせているのである。やはりそうだったのかと、逆にカルマン症候群という疾患からそれぞれの候補遺伝子の働きが理解できることがあり、今後さらに遺伝子異常とカルマン症候群が明らかにされるのを期待している。

11.3 カルマン症候群の患者さんはどこにいるのか

あらゆる疾患が漏れなく医療機関で治療を受けているわけではない。特に発見が遅れる疾患で重症化する場合にはスクリーニング検査などがあり、新生児期では先天性副腎過形成症やクレチン症ではマススクリーニン

グが行政レベルで行われている。女子の性腺機能低下症では乳房の発育がないとか、初潮が来ないことで親は心配して医療機関に子供を連れてくる。そしてターナー症候群や女子の下垂体性の性腺機能低下症のほとんどは発見され治療を受けることになる。しかしカルマン症候群をはじめ男子性腺機能低下症の場合、思春期前までは本人自身自覚症状はなく、両親から見ても発育が遅れているからとしか見えない。男子の場合思春期年齢になって初めて自分のペニスが小さく毛も生えてこないことに不安を持って親に相談することはない。結局自分ひとり悩みながらどこにも相談に行けず、そのまま成人を迎えてしまうことになる。友達たちが女性との秘密の話を持ち出しても、自分には話には加われないことと思い、また好きな女性がいても到底恋などできないと諦めてしまう。そして自身の性腺に対するコンプレックスで先々に夢を持てなくなり、鬱々と人生を送るのである。ときには自殺念慮も頭をよぎるとのことである。このような患者さんが性腺機能低下と診断されて治療を受けられるのはよほどラッキーな例なのである。治療を受けられるようになったきっかけは、たまたま他の疾患で病院を受診し、医師に性腺発育不全を指摘され著者のような専門医に紹介されてきた例である。先に紹介した21歳の大腿骨頭迂り症で整形外科から紹介された例や、血尿で泌尿器科を受診して性腺発育不全を発見され紹介された例なのである。彼らは決して自分から性腺機能低下症の相談で医療機関を受診したわけではない。即ち多くの男子性腺機能低下症は、発見されないまま無治療で生活し一生を終わっている可能性があるといえる。著者はそのような患者さんを数多く診ているため、だれにも相談できず一人で悩み苦しんでいるカルマン症候群の患者さんを放っておけない気持ちになり、何とか彼らが自身で性腺発育不全についてアクセスして相談できる Web site (kallmannsyndrome.jp/index.html) (図; ホームページ) をたちあげた。そしてこの10年の間に500近い相談があり、そのなかから46名のカルマン症候群と、IHHの患者さん20名が当院にアクセスし治療を受けることになった。この結果からこの Web site がなければ無治療で行き場のない患者さんが決して少なくないことが明らかとなった。また男子性腺機能低下症の行政レベルでのスクリーニングが必要

であると痛感することになった。

11.4 カルマン症候群の患者さんの診察で注意すること

カルマン症候群の患者さんの場合、初診で私のところに受診するときには先にアポイントを取ってきてもらっている。なぜなら性腺機能低下症の診察には1人30分以上は掛かるのである。そして今まで秘密にしていた自身の性腺の発育不全についての相談であることから、まず診察室に入って一瞬私の顔を見て「この先生は信頼できる人なのかどうか」というチェックを入れてくる一瞬の表情が読みとれる。わたしはその瞬間の対応で患者さんの信頼を得て、性腺の診察をさせてもらえるかどうか掛かっていると感じている。不安な様子があれば焦らず腹部エコー検査のついでに性腺を視診する場合がある。また今までの辛かった思いや、両親には内緒で受診したのか、また女性との付き合いがあったかどうかなど一見雑談に似た会話から本人の深奥にあるコンプレックスや不安を聞き出している。私は内科専門医であるため糖尿病や高血圧症も多く診ているが、性腺機能低下症の診察時の対応とは全く異なると考えている。そしてまず「**男子性腺機能低下症であればどのような疾患でも治療可能である**」ことを先に説明して、その後の検査に積極的に協力してくれるように了解を得ている。

11.5 カルマン症候群の患者さんの確定診断とは (図:カルマンの診断過程)

すでに「匂いが分からないこと」と性腺発育不全で受診しているためカルマン症候群であることを確定診断するための検査が必要であることは言うまでもない。ある疾患の確定診断を行うということはその疾患の定義を証明することである。即ち視床下部性の性腺機能低下症と嗅覚欠損があり、両者を結びつける病因としての遺伝子異常を証明して確定診断である。その患者さんにカルマン症候群と診断した場合、これらのすべての条件を網羅しているかどうか、何が自診断に欠けているかを客観的に判断し、カルテに記載している。この欠けている点こそが今後われわれ臨床医で研究に携わる医師にとって解明すべきまた夢のある領域なのである。

例えば嗅覚欠損については嗅覚検査で完全欠損が証明されており、頭部

MRI で嗅神経欠損を認め、内分泌検査でLH、FSHがLH-RH負荷試験で低反応ながら反応をみとめたことから、視床下部性腺機能低下症と診断した。それでカルマン症候群と診断できるが、これはカルマン症候群に必要な症候をそろえただけである。われわれ臨床医であるサイエンティストであるなら、これらを同時に伴う機序は何なのか、どのような異常があって両者が同時に発現する機序について解明したいとの思いは尽きない。そこで候補遺伝子について検索を行いリストに上がる遺伝子とその専門医に依頼することになる。結局 *KAL1* 遺伝子に異常をみとめ、それが病因であることが明らかとなった。しかし *KAL1* 遺伝子異常から嗅覚欠損並びに性腺機能低下症をいかに説明できるかという疑問が残る。即ち病因から症候をどのように理解するかという病態の説明が必要である。現在 *KAL1* 遺伝子にコードされた anosmin という機能蛋白の作用から説明されているが、まだまだ詳細は不明である。このようにカルマン症候群の診断というものはなかなか奥が深いのである。

11.6 診断のためには具体的にどのような検査を行うか

- 1) 嗅覚検査
- 2) 頭部MRIによる嗅神経と嗅溝の確認
- 3) LH, FSH と testosterone 測定
- 4) LH-RH負荷試験
- 5) ゴナドトロピン以外の下垂体機能検査
- 6) 染色体検査

以上の比較的簡単な検査によって確定診断までもっていけるのである。

著者のクリニックには全国から受診されており、遠方から来られる例も少なくない。そのため初診の1日で診断を確定し、難病疾患の申請ができるように配慮してデータをそろえることにしている。そして遺伝子解析については特別の専門施設に依頼（当院は浜松医科大学小児科、緒方勤先生と国立成育医療センター **遺伝学研究部** 深見真紀先生に依頼）している。

11.7 カルマン症候群と診断すれば

普段治療している高血圧症や糖尿病の治療でも、その患者さんが抱えている不安を理解し、それを解消しながら治療を進めるものである。しかし性腺機能低下症の患者さんの場合不安というよりも、長らく培われてきたコンプレックスや将来への失望感をどのように払拭させ、自信をもって生きていけるようにサポートするかという点に注意が必要なのである。すでに治療を受けていてセカンドオピニオンで著者に相談にきた患者さんの多くが、「こんなに詳しく聞いてもらって納得のいく説明をしてもらったのは初めてです。安心しました。」と涙を流す方がいる。おそらく前医はゴナドトロピン療法だけを行って、最も肝心の「彼らをコンプレックスから解放し、自信をもたせてあげる」というサポートができていなかったためと思われる。

そこで私はカルマン症候群と診断した場合、患者さんにカルマン症候群という疾患についてどのように告知しているか紹介する。その場合告知は次の3項目に集約される。

1) カルマン症候群という疾患の説明についての工夫

性腺機能低下症の説明として「視床下部という脳の中央に位置するホルモン分泌調節センターに異常があって、下垂体から精巣を刺激するホルモンである LH, FSH が分泌されないため、精巣からテストステロンという男性ホルモンが分泌されず、思春期年齢になっても二次性徴が完成できなかったのです。」という説明だけでは不十分なのである。本人は一体どこにコンプレックスを抱いているかという点、外性器が小さくて発育しないことについて自分の睾丸やペニスに異常があると信じてきたのである。そのためたとえ治療でペニスが大きくなっても病気の根源が性腺にあるとの思いから女性と付き合い、結婚もできないと失望しているのである。その呪縛から解放してあげることが大切で、私は次のように説明している。

「このカルマン症候群というのは視床下部の問題で、あなたの性腺であるペニスや精巣に異常があったわけではありません。あなたは正常の性腺をもって生まれてきたのです。しかし視床下部からのホルモン分泌が悪い

いために下垂体からのスイッチが掛からず正常であるはずの精巣に刺激が送られなかっただけです。ですからホルモン治療により正常あるいは正常近くにまで発育させることができます。安心してください。」と説明する。この説明はホルモンの補充療法に勝るとも劣らず効果があり、その説明でいままでのコンプレックスから一瞬にして解き放たれた明るい表情に変わるのを目の当たりする。その表情の変化をみるのも著者にとって嬉しいことで、医師にとってムンテラ（MuntTheraie; 説明による治療のドイツ語で医師の間では俗語となっている）が薬物治療に勝るとも劣らない効果を感じる瞬間である。

2) カルマン症候群についてその原因についての説明

患者さんにとってこのような辛い思いをする病気だから、原因はとてつもない異常があるのではないかと大きな不安を抱いている。まずカルマン症候群の嗅覚異常と性腺機能低下症が遺伝子異常で起こることを説明する。しかしここで遺伝子に異常があったから起こったのですとだけ説明すると両親に原因があることになり、その矛先が両親に向いてしまう。そこで遺伝子異常を説明しないわけにはいかない。著者は患者さんに「われわれは何億とあるゲノムという DNA の遺伝情報の中には、だれでもある程度の異常をともなっており、全く正常である人はいない。その異常が結果的に人類の進化に寄与しており、偶然一つか二つの塩基の異常があったことで起こったのであって治療ができる異常であったことはむしろラッキーであったと捉えてください。」と説明している。そして検査の結果遺伝子異常が明らかになった例と、明らかにできなかった例に分けて、遺伝子異常が証明された患者さんにはその解析結果の図表をプレゼントし、「この結果は一生大事にしておいてください。あなたにお子さんが生まれた場合、臍帯血をセンターに送ることによって早期に診断ができ、計画的な治療ができます。そうすれば思春期年齢から治療ができて、決して他の男性に引けを取らない人生が保証されます。」と説明しておく。著者が診ている患者さんのカルマン症候群二世で、遺伝子解析で異常を発見し追跡している例が3例ある。

3) ゴナドトロピン療法についての説明

カルマン症候群の患者さんにはゴナドトロピン療法について、ゴナドロピン®とゴンールF®の2種類の注射を続ける意味とその効果について説明する。そして著者の経験例を紹介する。著者がいままでに3人の子供が生まれた患者さんや40歳で治療を開始して結婚し45歳で二人のお子さんが得られた患者さんがあることなど具体的な例を挙げ、治療すれば子供ができる性腺機能低下症であることを説明し、先に希望と自信を持てるように配慮している。以上の3点が治療開始にあたっての告知と治療における説明に注意と配慮が必要な点である。

11.8 カルマン症候群のゴナドトロピン療法：FSH治療先行の意義

カルマン症候群に特有のゴナドトロピン療法があるわけではない。第10章:10.2で低ゴナドトロピン性性腺機能低下症におけるゴナドトロピン療法について説明した通り、ゴナドロピン®とゴンールF®による治療である。しかし遺伝子解析などで思春期年齢前に発見できた例に対してはFSH製剤から治療をはじめ半年か1年後かゴナドロピン®を併用するという考えがある。それは思春期がスタートする初期にまず血中FSHの上昇が先行し、次第にLHの上昇によってTeが上昇する正常の二次性徴のスタートを模倣する考え方である。このFSH先行がどういう意味があるのか、おそらくはその後の精細管の発育と先々での妊孕能に関係すると考えられ、私の一部の患者さんにトライしている。ただ私が治療を担当する例の殆どが20歳を超えており、FSH治療だけで半年から一年も目に見える二次性徴の初来のない状態で治療を続けることが困難であり、本人の希望も考慮して20歳以上の患者さんにはゴナドロピン®とゴンールF®の同時スタートとしている。FSH治療先行の妊孕能に対する効果については長期の追跡が必要である。

11.9 カルマン症候群の嗅覚障害の治療はできるか

嗅覚障害で殆どの例は完全欠損で不完全欠損はほとんど無いといって

もよい。著者は 40 例を超える例の中で匂いが少しわかるかどうかという患者さんが 1 例だけである。そしていずれの例も「匂いという概念」を欠いており、匂いというものを経験したことがないため匂いを知らない。この場合嗅神経を復活させる治療を行っても匂いを理解できないであろう。ただ幸いなことに匂いを知らないことで日常生活に支障をきたすことがほとんどないと言える。ただ煮炊き物が焦げた匂いや、煙の臭いは分からないとの事で、匂いが災害から自分を守るという点では欠落しており、別の方法での注意を喚起する必要がある。また我々が食事で味わう味覚の 80% は嗅覚との共同作業とのことで、カルマン症候群の患者さんの味覚とわれわれの味覚とどう異なるのかも興味のある点である。そのためカルマン症候群の患者さんの職業の選択として、嗅覚や味覚にたよる仕事である調理人などは勧められない。今後遺伝子治療によって嗅覚を復活させる道が開かれる可能性がある。

11.10 カルマン症候群の他の合併症について

カルマン症候群には主徴である性腺機能低下と嗅覚異常以外に種々の合併症を伴う場合があり下にリストを挙げる。

1. 聴覚障害
2. 色覚異常
3. 口蓋裂
4. 片腎欠損
5. 小脳症状（協調運動障害）
6. 合指症
7. 歯牙欠損

以上のカルマン症候群の特殊な合併症についてはそれぞれの専門領域での治療と管理に委ねられる。現在カルマン症候群の候補遺伝子が多く明らかになっており、それぞれの遺伝子異常にともなって種々の合併症の発現が説明されるようになって来た。例えば *FGFR1* 遺伝子は繊維芽細胞成長因子受容体（fibroblast growth factor receptor）をコードしており GnRH 神経細胞の migration にも働くとされている。そのため *FGFR1* 変異はカ

ルマン症候群に加えて口蓋裂、歯牙欠損、合指症を伴うことがその遺伝子異常から説明されている。今後カルマン症候群の遺伝子解析により遺伝子異常から逆に合併症を詳細に診断できる時代になると思われる。

11.11 われわれの遺伝子解析の結果とその臨床応用

著者は Web site でカルマン症候群のコンサルトのためにホームページを立ち上げカルマン症候群の患者さんの相談に乗っている（図：ホームページ）。アクセスされる方々の中にはカルマン症候群の患者さんだけでなく IHH や他の性腺機能低下症の患者さんと家族がある。10年間で**500**を超す相談を受けているのである。それほど性腺機能低下症で悩んでいる患者さんが多いにも関わらず、どこに相談に行けばよいのかわからず SNS にサーチしてアクセスしてこられている。この状況だけでも「**男子性腺機能低下症は現代医療の落とし穴**」であることが分かる。

さて私どもに相談にこられた患者さんでカルマン症候群と診断されたのは現在のところ46名である。男性40例。女性6例でこれほどのカルマン症候群の患者さんを診ている医療機関は全国でも著者だけである。おそらく世界でも私だけであろう。私は臨床医であるだけでなく研究者でもあり、このようなカルマン症候群の患者さんから得られるデータから、次の時代の新たな診断と治療に貢献する義務があると任じている。そこで今まで解明されていない本邦における遺伝子変異の特徴を解明すべく、浜松医科大学小児科の緒方勉教授と国立成育医療センター**遺伝子部**の深見紀部長に協力をお願いし現在候補に挙がっている32の遺伝子の解析をお願いした。

現在までに46例（男子0例、女性0例）の治療を行っている。そのうち26例（男性22例、女性4例）のKS患者について上述の候補遺伝子を含む32の遺伝子について次世代シーケンサーMiSeq(150bp pairend)で解析を行った。その結果 *ANOS1/KAL1* が4例、*GFR1* が2例、*PROKR2* が2例、さらに *CHD7*, *GLI2*, *SOC10*, *IL17RD*, *WDR11* がそれぞれ1例、合計13例（50%）に変異が見つかった。*KAL1* 遺伝子の変異がもっとも多く全体の15%程度であった。そして残りの10例（50%）

には変異は見られなかった。いずれの例もある特定の患者家族の遺伝子異常の影響(founder gene effect)はなく、本邦の遺伝子異常の傾向を示していると思われる。以上より遺伝子解析からみてもカルマン症候群がいかに heterogeneous な疾患であるかが分かる。

11.12 遺伝子解析をいかに患者さんに還元するか

著者は現在46例のカルマン症候群の治療を続けており、基本はゴナドトロピン療法で、定期的に精子数を確認し妊孕能を評価している。その中で治療により二次性徴が完成しパートナーを得て挙児を得た例が6例あり、出生時に臍帯血で親と同じ遺伝子異常を有するかどうかを診断できた新生児カルマン症候群が3例あり、マイクロペニスに対してテストステロン治療を行った。その後は思春期年齢まで追跡し、同年齢の男児たちと同じ年齢からゴナドトロピン療法を開始する準備をしている。遺伝子解析が診断と病態の解明だけでなく、今後カルマン症候群二世の生涯を見据えた計画的治療に寄与できることを示すものである。一方遺伝子異常が見られなかった例については、挙児を得た場合児の嗅覚の確認と思春期年齢での二次性徴のチェックを怠らないように指導している。

カルマン症候群以外の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症としては嗅覚異常を伴わない IHH や脳腫瘍による下垂体機能低下症に伴う性腺機能低下症、あるいは下垂体茎断裂による下垂体機能低下症などが挙げられる。いずれも治療はゴナドトロピン療法であるためカルマン症候群における治療を参考にされたい。ここでは IHH、脳腫瘍に伴う場合、下垂体茎断裂に伴う場合を簡単に紹介する。

12.1 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症：IHH

(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)とは

カルマン症候群の嗅覚異常を伴わないグループと理解してよい。先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症ではこのグループの方が例数としては多い。IHHとして分類されているが基本的には視床下部性性腺機能低

下症で GnRH 分泌不全である。その原因として遺伝子異常が明らかにされているグループがあり、IHH に特有の候補遺伝子として挙げられている *POU1F1/PIT1*, *GLI2*, *FSHB*, *HESX1*, *LEP*, *LEPR*, *LHB*, *LHX3*, *LHX4*, *NROB1*, *OTX2*, *PROP1*, *SOX1*, *SOX3* 遺伝子などがある。しかしカルマン症候群との共通の遺伝子異常を示す例もあり、*PROK2* あるいは *PROKR2* 遺伝子異常では重症のカルマン症候群から IHH までいろいろな程度の phenotypes を呈するとされている。今後遺伝子異常が明らかにされることによって、カルマン症候群と IHH のグループは遺伝子異常から分類が再編されることになる。ただすべてが遺伝子異常によるかどうか、遺伝子異常以外の病因の可能性も候補として残しておきたい。診断としては視床下部性腺機能低下症で嗅覚が正常であれば IHH と診断される。さらに病因を明らかにするために候補遺伝子の解析を行う。しかし治療はカルマン症候群と同じくゴナドトロピン療法で、特にカルマン症候群と変わるところはない。

12.2 結婚率の差はどこに原因はどこにあるのか

著者はカルマン症候群や IHH の患者さんだけでなく、脳腫瘍術後や下垂体茎断裂による性腺機能低下症の患者さんを数多く治療してきた。幼小児期から治療を続けてきた患者さんもすでに 30 歳を超える年齢に達している。そこでゴナドトロピン療法で男性としては正常レベルまで性腺が発育しており、当然結婚のチャンスがあるわけであるが、カルマン症候群の患者さん達はなかなか結婚しないのである（著者は統計をとって学会に発表したことがある（**図；結婚率**））。一方下垂体茎断裂の例では全員パートナーを見つけて結婚している。カルマン症候群も下垂体茎断裂も同じくゴナドトロピン療法をつづけている。確かに性発育についてのコンプレックスについては少しの差はあるとしても同じであろう。結局両者の差は胎生期から新生児期のテストステロンシャワーを受けたかどうかによって自身の男子としての自覚と自信に差がでるのではないかと考えている。いわゆる男らしさ（**musclinity**）というものはテストステロンシャワーでプリンティングされるもので、確かに話していてカルマン症候群の患者さんは温

厚で話やすく、一方茎断裂の患者さんには男性特有のクセがあるように見受けられる。カルマン症候群で出生時に発見された例にはこの生後すぐのミニプバティーンを模倣したテストステロンの補充が必要であると考えている。

12.3 脳腫瘍による下垂体機能低下症

下垂体機能低下症や尿崩症を伴う脳腫瘍の多くは幼小児期に発症した頭蓋咽頭腫や胚細胞腫によるもので組織学的には良性から悪性まで大きな variation がある。幸い手術や化学療法あるいは放射線療法で寛解する例が多く、腫瘍が完治してもその後のホルモンの補充療法の巧拙によってその患者さんの QOL が大きく異なってくる。そのため著者は特に脳腫瘍の手術を受けた成長期の子供のホルモンの補充療法について患者さんと家族のための「脳腫瘍術後のホルモン補充療法」という冊子を作製した(図：脳腫瘍の冊子)。非常に好評で現在も増版を繰り返している。その内容を抜粋する形で特に性腺治療について紹介する。患者さんたちは脳腫瘍からの survivor あることから、まず命が助かるようにと腫瘍の摘出と完治を願って種々の治療を受けてきておられる。そして生命維持に必要なハイドロコチゾンや甲状腺ホルモンさらには成長ホルモンの補充を受け何とか普段の生活が維持できている。しかしそのホルモンの補充療法がその患者さんにとって最適かどうかは評価は難しい点がある。どのように最適の治療法を選択するかについては検査データだけではなく、その患者さんの sense of well being が評価の最も大切な指標である。ここでは性腺治療以外のホルモンの補充療法が適切に行われているとして、そのような背景をもった男子にいつからどのように性腺治療を行うかを紹介する。このような患者さんの場合脳腫瘍が発生するまでは視床下部-下垂体-性腺系は正常であったはずである。そして腫瘍により、また手術や放射線照射によって下垂体機能低下をきたした結果、以降に性腺の発育が進まなくなったわけである。そのため胎生期と生後すぐのテストステロンシャワーを受けており、いつでも思春期を迎える準備ができていたと見ることができる。このような状態は先天性のカルマン症候群や IHH とは全く異なっており、ゴナドトロピン療法に著効を呈する。即ち少量のゴナドトロピン®

で血中 Te が維持できるのである。カルマン症候群で成人の血中 Te を維持するのに週 2 回 5000 単位のゴナトロピン®が必要なところ、このような例では 1000 単位週 1 回で必要な血中 Te 濃度を維持することができるのである。それは胎生期と生後すぐのテストステロンシャワーがその後の性腺機能維持に大きな働きをしているからと考えられる。まず性腺の発育の状態を精巣容量と外性器のレベルから評価し、LH, FSH および Te の値から性腺機能低下をともなっているかを判断する。そして骨年齢を測定して、最終身長を予測しながら、少量のゴナドトロピン療法を開始する。特にこのような例では骨端線を定期的に測定し、決して骨年齢を急に進めて低身長にならないように注意しながら治療を進める必要がある。

第 13 章 クラインフェルター症候群

クラインフェルター症候群は過剰 X 染色体（2 つ以上）と Y 染色体を有する染色体の数定的バリエーションに起因する疾患で、その多くは 47,XXY である。他に 48,XXYY あるいはそれらと 46,XY とのモザイク例もみられるが稀である。染色体の数的過剰が多くなるほど知的障害や外表奇形を伴うことになり遺伝子量効果（gene dosage effect）で説明されている。クラインフェルター症候群は男性不妊で偶然発見される例が多いが、近年羊水診断で出生前に診断される例が増えている。出生男児 800 人から 1000 人に 1 人の確率から見ると、多くのクラインフェルター症候群は発見されず無治療の状態であるといえる。また最近では妊娠初期に羊水検査で発見される例があり、著者は出生前診断でクラインフェルター症候群と診断され生下時から追跡している患者さんを 6 例診ている。クラインフェルター症候群はまだまだ早期診断から治療まで問題が山積されている疾患であり、理想的な治療法がどこにあるのか、患者の年齢に応じた男性ホルモン治療法や不妊治療との関連について自験例を含めて述べる。

13.1 染色体異常発現のメカニズム

遺伝子疾患を遺伝子そのものの異常によって引き起こされる疾患とす

るなら、クラインフェルター症候群はその範疇には入れることができない。なぜなら性染色体の不分離 (disjunction) の原因が遺伝子の異常では捉えられず偶然のトラブルとしてしか理解できないからである。一方高齢出産でその頻度が高くなることはよく知られている事実である^{1) 2)}。その原因として卵母細胞形成から排卵までの分裂停止期間(複糸期: diplotene stage) が長いことが、環境暴露による変異発生の可能性が高くなる原因であろうと考えられている。一方父親側の年齢が高齢化するほどクラインフェルター症候群の発生頻度が増加するというデータもある³⁾。染色体異常の発現のメカニズムについては 47,XXY の例では次の 3 系統が考えられている。まず母側の染色体不分離による X X 卵に父側の Y 精子との結合、そして父側の染色体不分離でできた X Y 精子と母側の X 卵との結合、さらに 4 6 X Y として受精した卵の第 1 分裂以降で 47,XXY と 45,Y に分離することによる発生が説明されている。この精細胞レベルでの性染色体の不分離の原因について高齢出産に関わる種々の因子だけでなく遺伝子の関与も含めて解明され、予防的治療の道が開かれることを願っている。

13.2 クラインフェルター症候群の生涯を通じた臨床像

著者は羊水診断で診断された新生児の例からその幼少時期、さらに学童期から思春期年齢、男性不妊で発見された成人、そして 80 歳の高齢のクラインフェルター症候群まですべての年齢の患者さんの治療を経験しており、生涯を通じた臨床像を次の 4 期に分けて紹介する。

1. 新生児期から幼少時期；

羊水診断で発見された例では生下時に特に異常がみられることはなく正常の男子として出生してくる。また性腺の発育も新生児期の mini-puberty と称される testosterone shower を受けた正常の外性器で陰囊、精巣、陰茎に異常は見なれない。発達を詳細に観察すると幼児期に他の子供達に比べて筋力が弱く運動能力が幾分劣る傾向があるが、染色体異常との関係は不明である。知的発育は正常レベルか少し劣る傾向にある。言語発達からみて言語性 I Q が劣る例があり、相手に自身の考えを上手に伝えることが困難な例がある⁴⁾。しかし成長とともに改善がみられる。学業成

績は平均レベルであるが、特に数学的思考や立体図形の描写や絵画が苦手
のようである。

2. 学童期から思春期：

学校での友達関係で稀にいじめにあう例があるが自己表現の拙さによ
る可能性がある。思春期年齢に入って二次性徴の初来に伴って女性化乳房
が現れ診断のきっかけとなる例がある。顕著な例では乳房切除術を行うこ
とがある（**図：女性化乳房例**）。二次性徴は同年齢男子に比べて幾分遅れな
がらも発来してくる。性発育を外性器の Tanner stage で比較するなら
stage II で止まってしまいう例からIV程度まで進む例など様々である。しか
し精巣容量は 10 ml を超える例はなく⁵⁾、血中テストステロン値も
300ng/dl を超えることは稀で、その後年齢とともに低下の一途をたどる。
そのため骨端線の閉鎖が遅れ四肢長の長い高身長（類宦官様体形）を呈す
ることになる。筋力は弱く懸垂ができない例が多く、また単距離走は遅い。

3. 成人期：

思春期年齢を超えて成人期に入る頃から次第に血中テストステロンの
値が低下し、同時に LH, FSH が上昇し高ゴナドトロピン性性腺機能低
下症特有のホルモンのパターンを示すようになる。血中 Te は年齢ととも
に低下に向かうが思春期前レベルの 50 ng~200ng/dl 程度を推移する。
陰毛や髭は薄く皮下脂肪が女性型となり遅れて女性化乳房が現れる例が
ある。一方知的には正常であるが情緒不安定で些細なことで激昂する例が
ある。この年齢では外見上特に異常を指摘されることがなく本人にも自覚
症状がない。結婚例では偶然男性不妊で発見されることになり、本人にと
ってはまさに晴天の霹靂で、一時期精神的に大きな混乱に陥ることになる。
糖脂質代謝面でメタボリック症候群を呈する例と 2 型糖尿病の頻度が高い
とされている。橋本病や SLE といった自己免疫疾患の合併も正常男性に
比べて頻度が高く X 染色体過剰によると考えられている。

13.3 臨床症状を染色体異常からどのように理解できるか

1. 精巣性性腺機能低下症：

X 染色体の過剰によって引き起こされる問題は、性腺機能低下症と他に

染色体異常そのものによる症状に分けられる。X染色体の過剰がなぜ精巢性性腺機能低下症を引き起こすかについては、精巢組織のアポトーシスとして捉えられているだけでその機序は不明と言わざるをえない。クラインフェルター症候群の性腺機能低下を考える前に、正常男子の性腺の発育と血中テストステロンの経年的な推移を理解しておく必要がある。まず正常男子では胎生期の2, 3か月にテストステロンの高いピークがあり、さらに出生後1, 2か月に testosterone shower と呼ばれるピークがある。その後性腺系は冬眠状態で思春期年齢に入って視床下部-下垂体-性腺系の急な活動が始まり、精巢のライディヒ細胞からテストステロン分泌と精細管で精子形成が進み成人男性としての性腺系が完成する。その後は30歳代から40歳代まで血中テストステロンのレベルは500ng/dl~800ng/dlを推移し、50歳に入る頃からゆっくり低下していく。男性の場合年齢とともにテストステロンは低下していくものの、高齢者でも血中テストステロン濃度は300ng/dl前後を推移している。以上の正常男子の性腺の発育と血中テストステロンの推移を比較して、クラインフェルター症候群で明らかかな事は思春期年齢を過ぎたころから急速に血中テストステロンが低下に向かうという事実である。同時にこの頃はまだ精子形成が保たれているが血中テストステロンの低下とともに造精能が低下してくる。では胎生期と生後すぐの血中テストステロンのピークには影響ないかどうかであるが不明である。著者は羊水診断で発見された6例を新生児期から追跡しているが陰茎と陰嚢、精巢は触診ではとくに異常とは言えない。

2. テストステロン不足による症状：

まずテストステロンの作用について触れておく。テストステロンは単に性腺の発育と維持に働くホルモンであるだけでなく、われわれの身体に多様な働きをしている^{6) 7)}。リストを挙げるとまずタンパク同化作用から骨形成作用、造血作用、脂質代謝と糖代謝、さらには脳の機能にも大きな影響を及ぼしている。そのため血中テストステロンの低下による筋力低下は明らかで全例に認められる。また骨端線の閉鎖が遅れることから背は高くなる。一方代謝に対しては脂質代謝異常や耐糖能異常を伴う例ではメタボリック症候群の診断基準に入る例が少なくない。テストステロンの脳に対

する作用であるが、テストステロンは fighting hormone と称されるように本来脳に働いて闘争心をあおる働きをするホルモンである。そのためテストステロン不足によって鬱状態や種々の心因反応を呈し周囲との協調性に欠く行動がみられ例もある。

3. 染色体異常そのものによると考えられる症状

47,XXY では少ないが 48,XXYY や 48,XXXYY など X 染色体や Y 染色体の数が增えるにつれて知的障害や身体的な異常、とくに外表奇形を伴ってくる例が多い。骨格の異常として側弯や鎖骨欠損または合指症なども見られ、48,XXYY 例で先端巨大症様顔貌（アコメガロイイズム）を呈する例を著者は経験している。染色体異常とこれらの症状との因果関係は不明である。染色体の数的異常が遺伝子発現の混乱を引き起こす機序については今後の問題である。

13.4 クラインフェルター症候群の患者が発見されるきっかけ

1. 発見される例が著しく少ない原因とは

著者はターナー症候群を 100 例近く治療していた頃、クラインフェルター症候群を数例しか治療していなかった。クラインフェルター症候群の治療例が著しく少ないことに疑問をもってその発見が困難である理由について日本遺伝カウンセリング学会で報告している⁸⁾。ターナー症候群は出生女子 1000~3000 人に 1 人の割合であるがクラインフェルター症候群は出生男子 800~1000 人に 1 人とターナー症候群の 2~3 倍の頻度である。しかし発見されて治療に至る例が少ないことについて、ターナー症候群では低身長と原発性無月経が主徴で初潮がこないことで、ほとんどの例は医療機関を訪れ診断され治療を受けている。しかしクラインフェルター症候群は外見上診断の契機となる症状がなく、性腺機能低下症についてもある程度二次性徴が発育するため本人が異常と気づいていない例が多い。また本人が異常に気付いていても自ら医療機関を受診することがない。現在男子の性発育についてチェックするためのシステムや女子の初潮のようなイベントがないため家族も気づかず、またある程度二次性徴が進むため本人も陰茎や陰囊の発育が悪いことで医療機関を受診することがない。多く

は幸い結婚できた例が産婦人科でパートナーと一緒に検査を受け、男性不妊の原因が47,XXYでクラインフェルター症候群であると診断されることになる。残念なことに産婦人科でクラインフェルター症候群と診断されても、治療のために内分泌専門医や泌尿器科に紹介されずに放置される例が少なくない。

2. 治療中の31例のクラインフェルター症候群の内訳

著者は20年前からクラインフェルター症候群の患者とその家族のコンサルトのためのホームページ（Klinefelter and Family Japan: KFJ）を立ち上げ相談に乗っている。その中で本人と家族から多くの質問を受け相談に応じている。そのサイトへのアクセスで当院に受診した例など31例について検討した。症例数は統計的な結論を出すには多くはないが診断された年齢（**図2**）とその契機となった症状を（**図3**）に示す。やはり性腺機能低下と男性不妊が多く次に羊水診断による例が18%に見られるが羊水診断例が比較多いのは著者がウェブサイトで相談に乗っているからであろう。

13.5 クラインフェルター症候群の理想的な治療とは

染色体異常そのものに対する治療が不可能であるため、その結果引き起こされる精巣性性腺機能低下症すなわちテストステロンの低下に対する治療と無精子症による男性不妊に対する治療が対象となる。羊水診断のように生下時に診断された場合、出生後から生涯を視野に入れた治療計画が可能となる。クラインフェルター症候群では言語性IQの発達遅滞がある例が多いとされており、また運動能力やバランス感覚に問題のある例がみられることから幼小児期から言語能力や運動能を支援する特別サポートシステムが必要であると考えている。

1) 羊水診断で発見された例に対する治療

羊水診断でクラインフェルター症候群と診断がついた例の場合、出生前診断であることから、妊婦とその配偶者に対する遺伝カウンセリングは担当医にとって大きな責任を負うことになり、児の生命を左右することにも

なる。出生前遺伝子検査についてはその目的と倫理社会的側面について丸山英二氏⁹⁾と澤井英明氏¹⁰⁾の総説がある。ここでは詳細については触れないが著者は今まで診てきた患者の具体的な生活歴を紹介することに留めている。しかしはっきり言えることは羊水診断で診断できたという事は、その児の生涯を見据えた計画的な治療ができるということである。もし診断がついていなければ、おそらくその児は成長して思春期以降に自身の異常を理解できず大きな悩みを抱えながら生涯を送る可能性がある。5例の羊水診断例を追跡しながら著者自身また両親も早期に診断されてよかったと受け入れてくれている(図；羊水診断例)。具体的に小児期からどのように管理してテストステロン治療にはいるかについて私の見解を紹介する。まず思春期年齢から血中テストステロンとLH、FSHを定期的に測定し、血中テストステロンがピークを迎えて低下してくる時期で、同時にLH、FSHが急峻に上昇する時期をいわゆるクラインフェルター症候群の性腺機能低下症の始まりととらえ、少量のテストステロン製剤を開始する。血中LH、FSHの値とテストステロン濃度を参考に適量のテストステロン治療を開始することである。クラインフェルター症候群の場合精巣機能低下による原発性性腺機能低下症でありゴナドトロピンは高値(高ゴナドトロピン性性腺機能低下症)であるためゴナドトロピン療法の適応ではなくテストステロン治療となる。自験例をに示す(図；テストステロン治療例)。著者は本例の性腺機能低下症発現の時期を15歳ころから血中テストステロンがピークを迎え急速に低下に向かうと同時にLHが正常上限を超えて上昇してくる時期ととらえている。

ちょうどこのテストステロンの値がピークを迎えるころには精子はまだ温存されており、できることならこの年齢で本人の了解を得て精子を冷凍保存しておくことも家族と本人に伝えておきたい点である。そのためにはクラインフェルター症候群という疾患をどのように本人に告知するかという大きな問題が横たわっている。告知の問題については著者の論文⁸⁾を参照されたい。

2) 男性不妊で発見された例や拳児を希望する例に対する治療

男性不妊で発見された例や自身で性腺発育不全を自覚して受診した例に対する治療であるが、まず結婚していて挙児を希望している場合には生殖医療専門医との連携で顕鏡受精の可能性を説明する。テストステロン治療を過剰に行うことによってゴナドトロピン分泌を抑制することから精子数を減らす可能性があり、補充するなら少量でLH、FSHを抑制しない程度（正常の上限を少し上回るレベル）と著者は考えている。著者は内分泌専門医であるため、挙児を得たい場合には専門の生殖医療専門医を紹介することになっている。

3) 成人以降のテストステロン治療のありかた

不妊治療の対象ではない成人のクラインフェルター症候群に対しては生涯テストステロン補充療法を継続することになる。現在テストステロン製剤にはテストステロンエナント酸（エナルモンデポー®）125 mgと 250 mg のデポー型注射製剤がある。患者の年齢や治療前の精巣機能からどの程度の量が適量であるかについてははっきりした指針は示されていない。ホルモン補充療法の基本から考えるなら同年齢の正常血中テストステロンレベルを模倣するように投与量を調整するのが妥当である。しかしデポー型のテストステロン製剤 125 mg では筋注後の血中濃度が 2, 3 日でピークを迎えその後 2 週間で前値にまで低下する。本来正常の血中テストステロン値は大きな日差変動はなく、年齢ごとにほぼ一定のレベルを推移している。デポー型製剤で正常の血中テストステロンレベルを模倣することはできず、血中濃度の大きな変動によって種々の本来求めに作用（adverse effect）を呈してくる。注射後数日後の高い血中濃度に応じて強い性欲が現れ本人が混乱することがある。一方注射後 10 日以降、血中濃度が急速に低下する時期に強い全身倦怠感や気分的に鬱状態になる例、あるいは上半身のほてりと発汗を訴える例が少なくない。これは血中テストステロンの低下に伴ってゴナドトロピンの反転上昇することによる、女性の更年期に見られる hot flash に酷似している。血中テストステロンの低下による鬱症状で仕事が手につかず定期的に休みをとる例も経験している。このように現在行われているテストステロン補充療法には多くの問題を抱えていると言える。

4) 私のテストステロン治療の実際と問題点

できるかぎり正常の血中テストステロンレベルを模倣することを理想と考え、著者は注射と注射の間での血中テストステロン濃度が患者の年齢の平均血中濃度に近づくように注射の量を調整している。過剰になればニキビや多血症、頭髪を中心部の禿を伴うことになる。また注射後のピークのあとの低下といった非生理的な血中濃度の変動を改善するための治験としてエンルモンデポー®125 mgを5分割して3日ごとに注射する方法で患者さんの自覚症状を追跡している。この方御法によって血中テストステロン値はある一定レベルを推移し、不快な鬱状態や hot flash が消失し良好な sense of well being を維持することができる。今後安定した血中濃度を維持できる製剤、例えば少量で頻回の自己注射療法やテストステロンのパッチ製剤の開発が望まれる。一方成人期以降年齢に応じた注射の量をどう決めるかが問題となる。正常男性の年齢ごとの血中テストステロン濃度のデータを参考に、注射と注射の間値をその年齢の平均値にセットするのが良いであろう。例えば 80 歳の男性の場合、正常なら血中テストステロン値は 200ng~300ng/dl のレベルにあり、それを目標にエンルモンデポー®を 25 mg に減量し 2 週間に 1 回で注射を続けている例がある。

13.6 クラインフェルター症候群の早期診断とサポートシステム

いかなる疾患においても早期診断と早期治療は医療の基本である。本邦でクラインフェルター症候群についての早期診断に対する取り組みは皆無と言ってよい。われわれが治療している患者は偶然発見された数少ない例である。出生男子 1000 人に 1 人といった発現頻度からみて著者のクリニックがある 5 万人の市では少なくとも 25 人程度の患者があるはずである。おそらくほとんどの患者は医療から見放され、自身でどうにも理解できない苦悩を抱えて生きてしていると推測できる。なぜならテストステロン治療を受けている患者は見違えるように元気になり本人も「生まれ変わったように元気になりました」と感謝される。そのような患者さんの声を聞き何とか発見されていない患者さんを治療に結びつける方法はないか、ある

いは思春期年齢前に発見して、正常の性発育を模倣するように治療ができないかと模索してきた。アメリカの「Klinefelter and Associate」というウェブサイトではトップクラスの大学教授たちがそれぞれの専門性を生かして患者と家族からの質問に丁寧なコメントを送っている。著者も「K S F J」というウェブサイトを立ち上げ 800 件を超える質問に答えた経験がある。さらに 30 年前から学校健診を対象としたスクリーニング法（WHAMES 法）¹¹⁾を開発して成長障害の患者の早期発見に貢献してきた。その中で性発育不全や女性化乳房で発見されたクラインフェルター症候群が 2 例あった（**図：小児クラインフェルター**）。しかし学校健診では男子の性腺機能低下症の早期発見が困難であることに気づき、先に紹介した中学校卒業時 15 歳の男子を対象に「岡本式精巣自己触診法」という自身の精巣を自己触診してそのサイズを精巣モデルにマッチさせる方法を考案し学校健診でも使ってもらっている。

13.7 告知と心理的ケアについて

最後にもっとも難しい問題として告知の問題がある。これから夢を抱いて生きて行こうとする若者に、どのようにこの染色体異常というものを告知すべきか、またサポートして行けばよいのか著者自身も暗中模索である。しかしクラインフェルター症候群にとって染色体異常をどのように患者本人に告知するかは治療の一環として当然医師として背負わなければならない問題である。クラインフェルター症候群の告知には次のような問題が控えており、その点を理解して患者さんの心情をくみ取りながら納得のいくまで説明することであると考えている。

告知にとっての問題点

- 1)なぜあなたに染色体異常が起こったか
- 2)染色体異常でこれからどのようなことが起こってくるか
- 3)結婚して子供ができるか
- 4)子供に遺伝はしないか

男性不妊で婦人科ですでにクラインフェルター症候群であることが診断されている場合や、他の疾患で偶然染色体検査で診断されている場合には

すでに診断名の告知を受けていることになる。むしろ前医でどのような説明を受け、それを本人がどのように理解しているかを聞きただして誤りを訂正する必要がある。中には染色体異常というものを遺伝と理解して両親に原因があると責任転嫁している患者さんもあった。本来染色体不分離というのは遺伝とは無関係な偶然のトラブルであり、両親に問題があるのではない。私はクラインフェルター症候群の患者さんには「この染色体の異常は精子と卵子が受精するときの偶然のトラブルで、事故のようなものです。両親の問題があったわけではありません。染色体の不分離の原因は今のところ不明でそれを治療する方法はいまのところありません。人は染色体か遺伝子のどこかに一つか二つ異常をもっているはずで、医師からみて決して特殊な異常ではありません。そして染色体異常があっても正常と同じ生活ができるように治療しましょう。」と説明している。その説明を患者さんがどのように受け取ってそれを自分なりにどのように受け入れてくれているのか深奥は分からない。それ以上著者は患者さんの心の奥まで探るわけにはいかないのである。

つぎに染色体異常によってどのようなことが起こるかという点であるが、今後進行するような異常としては精巣機能の低下で、それに伴う性腺機能低下症と無精子症で、他に新たな異常は起こりえない。その点を十分理解させて性腺治療の必要性を説明する。すでに無精子症で発見された成人例では今後テストステロン治療が必要であり、無治療で放置するとメタボリック症候群を伴い動脈硬化が進行し、筋力低下や骨粗鬆症が進行し急速に老化が進行すると、テストステロンの欠乏による症状から説明している。確かに Te 治療により急速に元気になり気分的にも若返った感じを実感でき、それを経験した患者さんは確実に治療を継続してくれる。治療を中断すると血中 Te が急速に低下して1, 2週間後には強い全身倦怠感とうつ状態まで呈することでテストステロン治療の効果を実感しているからである。

特に幼小児期から管理と続けているクラインフェルター症候群の患者さんにとってはまだまだ染色体異常についても理解できないため、本人の理解度も考慮しながら少しずつ医療機関を受診する理由から説明を始め

る。思春期年齢の多感な時期に性腺機能低下症や無精子症さらには男性不妊の説明などは決して行ってはならないことである。著者が羊水診断で幼児期から診ていがた患者さんと、学校検診で女性化乳房で発見された3例は思春期前から治療開始と告知のチャンスをうかがいながら機会を待った。そして血中Teの値を示しながら放っておくと低下してくるから足りないテストステロンを補充しましょうと説明し、治療に乗ってもらっている。私を信頼してくれているのか意外と素直に受け入れてくれて安心した経験がある。やはり思春期年齢から治療を開始すると女性化乳房は現れず、本人には言えないがこの時期に治療を始めてよかったと納得している。また精神的にも積極的になり、友達との協調性もでき楽しく高校生活を送ってくれている。ニュージーランドに3か月間短期留学した彼はホストマザーにもかわいがられ、その間何十人もの外国の友達を作って帰ってきた。この患者さんの場合お母さんの決断で羊水診断をされ早期診断ができたことで医師としては理想的な計画的治療ができたと考えている。次の告知は成人して20才ころに無精子症の前に、精子の凍結保存のための説明を考えている。(お母さんの思い出を書いてもらう)

最後にクラインフェルター症候群の染色体異常は子供に遺伝するかどうか、すなわち本人の精子がXY精子であれば卵子のXとで47,XXYになる可能性があるが顕鏡受精でのデータでは報告がない。この場合は本人からの質問があった場合だけに留め、心配ないと説明してよいと考えている。

14章 男性更年期障害（LOH症候群）と老化に伴う性腺機能低下症

近年男性更年期障害（LOH症候群）という病名が認知され、50才台の患者さんが、自分は男性更年期障害ではないでしょかと自分から男性更年期を疑って受診される方がいる。女性の更年期では卵巣機能の低下から下垂体からのLH、FSHが上昇し特有のほてり（hot flash）と全身倦怠感や時にうつ症状をとともなう場合を言う。女性の場合、症状の程度に大きな個

人はあるが女性全員が通過する卵巣機能低下の時期を言う。男性の場合このように年齢による精巣機能低下があっても全員おなじような全身倦怠感やうつ状態を呈するわけではない。一般に男性更年期障害では50才以上の男性に全身倦怠感とうつ状態さらには性欲低下や勃起障害(ED)を主徴とするいわゆる不定愁訴があり、血液検査で血中Teが年齢平均より低値であれば男性更年期障害と診断され、治療としてテストステロン治療を受けておられることが多い。テストステロン治療を行うと男性更年期でなくとも元気になるため、効果があったからと言ってそのまま男性更年期障害とは言い難い場合がある。内分泌学を専門とする著者にとって「男性更年期」という診断は容易に使うべき診断ではないと考えている。50才を過ぎた男性に全身倦怠感やうつ状態のような症状があっても男性更年期ではない他の疾患は万とある。単純に症状から男性ホルモンを測定して低値というだけで診断するのは危険であると考えている。重要なことは他の疾患の除外診断を確実に行ったうえで、結局たどりついた診断が男性更年期障害とすべきである。

14.1 鑑別診断に挙げるべき他の疾患とは

男性更年期障害の症状としては下記の症状が挙げられている。

大きく分けて1) 性腺機能低下の症状、2) 精神症状、3) 身体症状

- ・ 性欲低下と勃起障害
- ・ 全身倦怠感
- ・ 抑うつ状態
- ・ 発汗とほてり
- ・ 睡眠障害

これらの症状は臨床医にとっては不定愁訴(それだけは診断に至らない漠然とした症状)として扱われる。しかし内分泌専門医にとっては、この不定愁訴こそが診断の鍵とみなして頭をフル回転して鑑別に当たる。もし上記の5症状を訴える55歳の男性があったとすれば著者ならどのような疾患を鑑別に挙げるかリストを作成する。

① 下垂体腫瘍

- ② 下垂体機能低下症
- ③ 成人成長ホルモン分泌不全症
- ④ プロラクチン産生腫瘍
- ⑤ A C T H分泌不全症
- ⑥ 甲状腺機能低下症
- ⑦ 副腎機能低下症
- ⑧ H I V感染症
- ⑨ 血液疾患
- ⑩ 悪性腫瘍

以上思いつくだけでも 10 疾患は挙がる。まずこれらを鑑別してどうしても血中 Te が低値なら「男性更年期障害」として良いであろう。男性更年期障害の診断にはまず他の疾患の除外診断が重要であるということである。実際自分で男性更年期を疑ってこられた患者さんで成人成長ホルモン分泌不全症を 3 例経験しており、成長ホルモン治療で見違えるように元気になられ、職場復帰をはたされ元気に働いておられる。

14.2 男性更年期障害の診断

以上のように他の疾患を除外して改めて血中 T e と L H, F S H の値を診てみることにする。著者は成人男性の血中 T e を測定する機会が多く、比較的低い血中濃度の男性でも元気にしておられることから診断のための血中 T e の値（診断基準となる値）を決めることは比較困難ではないかと考えている。T e は血液中では結合蛋白（SHBG: sex hormone binding globulin）と結合している結合型と、活性型のいわゆる遊離型テストステロン（Free T e ）で普段は両者を合わせた総テストステロンとして測定している。そして 50 才台なら 200ng/dl 以下は低値とみなしているが、200ng/dl 以上でも疑わし例には遊離型テストステロンを測定し日本泌尿器科学会が提示している 11.8pg/ml 以下～8.5pg/ml を低値とみなしている。ただ著者は血中 T e の値だけでは男性更年期障害とは診断せず、男性更年期障害と診断するには L H, F S H が上昇していることを明らかにして、下垂

体性を除外するようにしている。もし血中LH, FSHが低値であるならば低ゴナドトロピン性性腺機能低下症として原因を明らかにして治療を検討する必要がある。確かに臨床的には泌尿器科からの診断基準で血中遊離テストステロンだけを参考に診断するのは悪くはないが、下垂体疾患を見落とす可能性があり疑問を覚えている。

14.3 男性更年期障害の治療

著者は内分泌専門医であるためホルモンの補充療法の基本は生理的なホルモン量を年齢に応じた量を補充することであると考えている。そのため50歳代の男性なら血中Teが300ngから500ng/dlの範囲に入るようなエンルモンデポー®を選択している。必要量を調整する場合まず25mgのエンルモンデポー®を2週間に1回注射をはじめ、2, 3か月後に注射と注射の間値の血中Teを測定して以上の範囲に入れば継続としている。現在25mgから50mgで2週間に1回の患者さんが多い。男性更年期障害の治療であるならこの量で充分なのである。時に125mgを1週間から2週間に1回注射を受けておられた方がいるが、注射後2, 3日のピークは1000ng/dlまで上昇し、前立腺癌の発生や多血症などの危険が考えられる。

14.4 男性更年期障害類似の下垂体性性腺機能低下症の治療

更年期という言葉を使う限り下垂体性とは区別して扱わなければならない。同程度の血中Te低値を呈する下垂体性性腺機能低下症の場合、その多くが心因性のストレスやうつ病あるいは加齢による下垂体性のゴナドトロピン分泌不全であり、一部は心理的なストレスが解消されて回復する可能性が高い。しかしそのような例に少量のテストステロン治療を行うことは一つの良循環を期待しての治療として許される方法である。著者も少量のテストステロン治療で回復した例を経験している。しかしこのような治療の場合結果的にゴナドトロピンを抑制するため中止が困難であり、全身状態が改善し、どのような状態になったときに減量から中止にもっていくか治療前から計画を立てておく必要がある。

第 15 章 性同一性障害の女性から男性例：GID of F to M

性同一性障害（GID: gender identity disorder）とはで、特に女性から男性への移行例いわゆる F to M で男性ホルモン治療をどうするか、まだまだ問題の多い領域であるため著者の経験を紹介しながら解説する。

15.1 GID of F to M をどう見るか

英語の GID である gender identity disorder という表現は非常に的確に問題点を表している。日本語にそれに相当する表現がなく、仕方なく性同一性障害としたものと思われる。私は「自己性認知異常」という言葉がむしろ適切ではないかと常々感じている。決して最後に障害とか症という言葉をつけるような異常なものを持っているわけではなく、彼らもこの病名に違和感を覚えていると思われる。ここでは特に F to M について説明するが、一般に日本では F to M と M to F の例数は F to M が多いとされている。著者の治療している患者さんで 30 人对 3 人と F to M が M to F の 10 倍も多いのである。なぜこのような大きな差があるのか、性の分化と発育という点からも興味のある点である。本来ヒトの性腺原器は男女ともに女性型で生まれてくるが、そこに *SRY* などの遺伝子の働きと男性ホルモンの作用で男性外性器が完成する。そのような解剖学的性の発生を背景に女性として生まれてきた個体、がどうして自分は男性であると認知し、女性としての性徴を拒否するのであろうか。実際患者さんを治療していて彼女らの性の自己性認知は完全に男性であり、その中間いわゆるグレーゾーンは無いのである。最近性の認知にかかわる遺伝子が明らかになったとも報告されているが疑問も多い。

15.2 診断をどうするか

最初に著者のところに相談に来られた場合、特別に時間をとって幼小児期からの生活歴を聞きとる。特に自己の性にかかわるエピソードを詳細に聞きカルテに記載する。例えば幼児期に好んだ遊びや遊び友達、小学校での服装やセーラー服に対する拒絶感、または女性のトイレを使うときの違

和感、乳房が膨らんできたときの憎悪や初潮を迎えた時の絶望感、そしてかわいい女の子に恋心を抱いて悶々としたこと、それをからかわれて泣いたことなど。そして辛い思いでやっと SNS で GID の Web site にたどり着き相談に乗ってもらったこと。そしてネットで医療機関を紹介されて治療の道が開けたことなどを聞き取る。そのような告白を聞くうちにほとんどの患者さんの告白の内容が同じであることに驚いた。そのような生活歴を聞き取りながら、この患者さんは GID という概念に間違いないと納得するのである。そして医学的に女性であることと染色体が 46,XX であることを証明し、それを専門の精神科医に紹介して「性同一性障害であることの認定書」を発行してもらう。その認定書を受け取ってからホルモン治療を開始することになる。

15.3 ホルモン治療をどうするか

GID の F to M に対する治療は、男性ホルモンであるエナルモンデポー®である。まず月経を止められる最小量で男子性腺機能低下症に使う量の範囲内で適量を探すことになる。ほとんどの例ではエナルモンデポー® 125 ン m g を 2 週間に 1 回で月経も止まり、声も低く髭や体毛も濃くなってくる。そして本人が希望する乳房摘出と子宮と卵巣の摘出を受けることになる。決して逆戻りできない治療であることは本人も十分理解して決心している。長らく治療を続けているうちに、著者自身もそ医師として、その患者さんがもともと男性であったかのような錯覚に陥り、いつしか男性として扱うようになるのも不思議である。

最後に一つ紹介しておきたい事であるが、性同一性障害の F to M の男性は女性に「よくもてる」という点である。ほとんどの患者さんにパートナーがあり時々一緒にクリニックについてきて待合で仲睦まじく話しているのを見る。どうもわれわれ普通の男性には想像がつかない女性から好ましくまた心を捉えられるキャラがあるようである。

おわりに

昨年 10 月 23 日の「関西遺伝カウンセリング合同カンファレンス」で

の講演をベースに、このコロナ禍での外出禁止が幸いして冬休みに全文を一気に完成した。図表はドクターが理解しやすいように敢えて講演で使ったスライドをそのまま使用した。そのため私が読んでもらいたいと期待している「男の子をもったお母さん」にはすこし難解な部分があるかもしれない。もし御息息のことを医師に相談に行かれるときに、この本を持って行き担当の先生に説明を受けられるのがよいと思っている。なぜなら息子の性腺機能低下症の相談にこられるのは100%お母さんであり、この本を、「男の子をもったお母さん」に読んでいただきたいのである。著者は息子の二次性徴が完成して一人前の男性であることを確認するのは親の義務であると考えている。女子の初潮を心配して待ち望むように、ご自身の息子さんの性腺についても、「この子の一生が掛かっている」理解してチェックしてあげてほしい。

最後にこの本によって一人でも多くの男子性腺機能低下症が早期に発見され理想的な治療を受けられるように願っている。

2021年1月3日記