

- 男の子を持つお母さんとドクターのための

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, MD & PhD

医学博士 岡本新悟

お願い：

この原稿は来年 2022 年にメディカル・レビュー社から出版が予定している「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に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、ご意見や辛かった想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

にお願いします。

まえがき

私は長らく内分泌学を専門として、特に成長障害と性腺機能異常について研究を重ね、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の患者さん、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人生をサポートすることが医師の務め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、治療としては満足できるものではない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送ることである。ホルモンの補充療法は血液中のホルモンの測定値を指標として治療できるために、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つて恋をしたり、ましてや勇気をもって結婚を申し込む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、本人が抱い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が治療である」と考えている。さらに私の願いは、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るさせ、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効果をあげている。また新しい観点として患者さんの子どもから孫へと次世代にわたっての早期診断を考え、多くの

専門の研究者の協力を得て遺伝子解析も進めており今後の発展が大いに期待されている。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からである。思春期年齢で二次性徴がまだ見られない場合には、本当に一人前の男の子になるのか不安を抱くことがある。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良いのか参考にしていただけたと思う。「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に目を通してください。日本では男子性腺機能低下症を専門とする内分泌専門医がいないといってよいほど少なくその相談の窓口がない。そのため本書に共感を得て「男子性腺機能低下症」の領域の治療と進歩に興味をもって努力してくれる若いドクターに期待している。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著者にとって本書を執筆する大きな動機となったことで改めに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
- 1.4 男子性腺の発育と調節

第2章 男子性腺の発生と分化から完成まで

- 2.1 男子性腺機能低下症の理解のために
- 2.2 男子性腺の分化と発育をどのように理解するか
- 2.3 出生時から思春期初来までの男子性腺の発育

第3章 テストステロンの合成から分泌まで

- 3.1 男性ホルモン（Te. テストステロン）とはいいったい何者なのか
- 3.2 テストステロンはどのように合成されるのか
- 3.3 副腎皮質と性腺でのステロイド合成系の不思議
- 3.4 テストステロンの分泌調節はどうなっているのか

第4章 男子におけるテストステロンの働きとは

- 4.1 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
- 4.2 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と筋力の維持
 - 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) 女子とは異なる男子としての脳の機能維持
 - 7) 頭争本能への作用

第5章 発症年齢からみた男子性腺機能低下症の症状

- 5.1 胎生期から始まった場合

- 5.2 生後直ぐに起こった場合
- 5.3 思春期年齢前後に起こった場合
- 5.4 二次性徴完成以降の成人に起こった場合
- 5.5 成人年齢以降から老年で起こった場合

第6章 男子性腺機能低下症の病因と分類

- 6.1 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
 - 2) カルマン症候群
- 6.2 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因疾患

第7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

- 7.1 新生児期に注意する所見とは
- 7.2 乳幼児期から学童期までに注意する点
- 7.3 思春期発来から成人期までに注意する点
- 7.4 成人期における男性の性腺機能低下症を疑うには

第8章 性腺機能低下症の確定診断から治療まで概論

- 8.1 血中テストステロンと LH, FSH の測定から病因検索まで
- 8.2 すべての性腺機能低下症は病因が明らかにできるか
- 8.3 男子性腺機能低下症の治療概論
- 8.4 ゴナドトロピン療法の基本的な考え方
- 8.5 テストステロン治療の基本的な考え方

第9章 カルマン症候群の診断から治療まで

- 9.1 カルマン症候群とは
- 9.2 カルマン症候群の遺伝子異常
- 9.3 嗅覚欠損と性腺機能低下の関係をフェロモンから読み解く
- 9.4 カルマン症候群の患者さんはどこにいるのか
- 9.5 カルマン症候群の患者さんの診察で注意すること
- 9.6 カルマン症候群の患者さんの確定診断とは
- 9.7 診断のためには具体的にどのような検査を行うか

- 9.8 カルマン症候群と診断すれば
- 9.9 カルマン症候群のゴナドトロピン療法：F S H治療先行の意義
- 9.10 カルマン症候群の嗅覚障害の治療はできるか
- 9.11 カルマン症候群の他の合併症について
- 9.12 われわれの遺伝子解析の結果とその臨床応用
- 9.13 遺伝子解析をいかに患者さんに還元するか

第10章 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

IHH (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)

第11章 他の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

脳腫瘍による下垂体機能低下症

第12章 クラインフェルター症候群

- 12.1 染色体異常発現のメカニズム
- 12.2 クラインフェルター症候群の生涯を通した臨床像
- 12.3 臨床症状を染色体異常からどのように理解できるか
- 12.4 クラインフェルター症候群が発見されるきっかけ
- 12.5 クラインフェルター症候群の理想的な治療とは
- 12.6 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
- 12.7 告知と心理的ケアについて

第13章 加齢男性性腺機能低下症候群

(LOH 症候群 : Late onset hypogonadism)

- 13.1 LOH 症候群への新たな取り組みと現状
- 13.2 LOH 症候群の定義
- 13.3 LOH 症候群診断のための血中テストステロン値
- 13.4 診断のための泌尿器科系臨床検査
- 13.5 LOH 症候群の男性ホルモン補充療法の適応
- 13.6 LOH 症候群の男性ホルモン治療の実際

第14章 性別不合：Gender incongruence of F to M

かつての性同一性障害: Gender Identity Disorder of Female to Male

- 14.1 GID から Gender incongruence (GI) へ
- 14.2 女性から男性へのトランスジェンダー : F to M について
- 14.3 診断をどうするか
- 14.4 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。我々がヒトのモデルとして参考にしている動物における性については、今なお多くの研究がなされており、まだまだ知られざる分野の多い世界である。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とが推し進められ、生命体の多様な発展に貢献してきたと見ることができる。われわれ個人は連綿と続く生命の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と言える。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」に依存して生きている。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、また人はそのようなテーマなくて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」についての理解と思いを抱きながら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、日本内科学会で「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（2009年於；大阪）を行った。そのとき「人にとって性とは何か」というテーマで性についての私の考えを紹介したことがある。そして性についてのイメージを次のように詩の形にまとめて私の思いを紹介している。

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本来の性というものを理解することができる。以上から人にとって「性」というものがいかに複雑かつ深淵で、生きることと切り離せない存在であるか分かって頂けると思う。

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数多く診てきた。脳腫瘍術後の性腺機能低下症だけでなく先天性の性腺機能低下症も多く経験してきた。特に嗅覚欠損を伴う性腺機能低下症であるカルマン症候群など50例を超える患者さんが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に比べて劣ることに気づき、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かったという。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死にたいと悩む患者さんもあった。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はない。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になれない性腺機能低下症の患者さんにあって、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。先に述べた「人にとって性とは」という内容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う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なっていた事を、堰を切ったように私にその時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
えるように元気でたくましい男性として自信をもって生きている姿を目
の当たりし、また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患者さんが「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て本当に幸せです。」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きました。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おられる。その方は
近々還暦を迎え、もうじきお孫さんができると喜んでおられる。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、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 男子性腺の発育とその調節について（図1）

まず男子性腺機能低下症の理解に必要な、性腺のホルモンによる調節系すなわち視床下部一下垂体一性腺系について述べる。性腺系は胎生初期には胎盤性ゴナドトロピンにより分化が誘導されるが、基本的には脳内の視床下部がその後の性腺の分化（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分泌を刺激している。その下垂体からは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:(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)は精巣の精細管に働いて精子の形成を促すことになる。LH、FSHともに女性の性腺である卵巣を刺激する作用から命名されているが男性においても全く同じホルモンである。そして血中テストステロンは年齢に応じた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。図1はその全体像を理解できるように図式化しており、中央には視床下部から下垂体そしてLH, FSHによる精巣への刺激によりテストステロン分泌を促すルートを示し、左方にはテストステロンによる視床下部へのフォードバック機構を、右方にはテストステロンそのものによる身体への作用を示している。特に右側のルートは大きくしたから自身の性腺に対する作用で、外性器の発育促進に、そしてFSHとの協力で造精能の促進にそして妊娠能の維持に作用する。さらに上に示す全身代謝調整作用としてタンパク同化作用や骨塩量の増加作用、造血能促進作用、そして糖・脂質代謝調節作用としても大きな働きを担っている。さらにテストステロンは中枢作用として、大脳辺縁系の本能と直結する働きとして性欲の亢進作用は闘争本能を昂揚する作用を有する。さらに高次中枢作用として脳の男性化作用として gender identity へさらには情動にも大きく影響を及ぼしている。この全体像を理解しておけば男子性腺機能低下症の症状から診断から治療まで容易に理解することができる。

まず男子性腺機能低下症の基本的な問題は「精巣からのテストステロン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つて前述の LH, FSH の分泌が障害され、その結果血中テストステロン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解剖学的には正常として生まれてきており、ホルモン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つてテストステロン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、精巣からのテストステロン分泌と造精能が障害されてい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、欠乏するテストステロン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。治療の選択として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が、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る。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。

第 2 章 男子性腺の発生と分化から完成まで

2.1 男子性腺機能低下症の理解のために

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娠能（挙児が得られるかどうか）、さらには挙児を得た場合、児への影響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）を言うのであって、診断そのものを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することである。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。例えば生まれつき嗅覚欠損という臭いが分からぬ男性で、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まず「低ゴナドトロピン性性腺機能低下症」と診断する。さらにホルモンの負荷試験を行って、ゴナドトロピンの分泌が障害されている部位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から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たことには成らない。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」と確定診断を下すことになる。あるいは31歳の男性不妊で検査中の患者さんでは、ホルモン検査の結果血中テストステロンが低く、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ることが判れば、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低下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、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を明らかにするためのアプローチに必要な性腺の発生から分化そして発育の過程について説明する。性腺を理解するための基本は性腺の発生から分化そして完成までを

時間軸で理解することが必要で次に述べる。

2.2 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、細胞分裂を繰り返し、目的とするからだの組織に別れながら形造くっていく過程をいう。それについて多くのプロセスと、それを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、性腺は出生時すでに分化という点では解剖学的に完成された形態で生まれてくる。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 という男子性腺と女子性のいずれにも分化が可能な組織である性腺原基が形作られる。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 *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。そして胎児の精巣はテストステロンを合成し分泌するライディヒ細胞 (Leydig 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 (Sertoli cell) に分化する。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) の作用で胎児の精巣が発育しテストステロンの分泌が促される。そのテストステロンの上昇がシグナルとなって胎児の視床下部から Gn-RH (gonadotropin releasing hormone) の分泌がスタートを切り、下垂体から LH、FSH の分泌が始まり、血中テストステロンの値

が一時的に 200ng/dl から 300ng/dl といった思春期前レベルの高い値に達する時期がある。胎生期の 16 週をピークとする 12 週から 22 週の高い血中テストステロンはその後胎生 6 か月以降からは急速に低下する。そして生後 2 か月頃から 2, 3 か月間血中テストステロンの高い時期がありそれを生後のテストステロンシャワーと称しており、脳に働くことで自身が男子であるという自覚即ち gender identity の確立に働くとされている。その後児の視床下部一下垂体系はその後の性腺の維持と発育、そして二次性徴の発来から完成までを担当することになる。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テストステロン分泌によって出生時にはすでに内性器、外性器とともに男子性腺として完成している。ここで忘れてはならないことは胎生期のテストステロン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ふ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性分化疾患や性腺形成不全 (genital dysgenesis)となるのである。

2.3 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嚢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

大きくなって陰嚢には色素沈着をともなってくる。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 か月間続くテストステロンの上昇によるもので先にも紹介したテストステロンシャワー (testosterone shower) と呼ばれ、脳に働いて gender identity の確立に必要なピークであるとされている。そのピークは 6 か月後には低下し再びテストステロンの値は測定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 は低くテストステロン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こともあるが、男子の場合血中テストステロンが上昇し始める頃からと見てよい。新生児期の血中テストステロンのピークを過ぎて、性腺としては静かな時期の血中テストステロン値は 10 ng/dl 以下で、精巣容量も 4 ml 程度である。しかし思春期に入る 10 歳ころまでに血中テストステロンも 20 ~ 30 ng/dl とゆっくりではあるが上昇してくる。そして精巣容量としては 6 ml から 10ml 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速に血中テストステロンが上昇して精巣容量も増え陰嚢に色素沈着を伴い、陰茎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テストステロン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いる結果的に 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テストステロン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テストステロン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テストステロン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、二次閑数のような急上昇を示してくれる。思春期以降成人レベルの血中テストステロンは 500ng/dl~1000ng/dl の範囲にあり、男子の場合特に女性のような性周期はなく年齢ごとに一定レベルを維持する。血中テストステロン濃度は 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。

第3章 テストステロンの合成から分泌まで

3.1 男性ホルモン（テストステロン）とはいいったい何者なのか

私はテストステロン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考えている。とくに「性」というものを考えるうえで、テストステロンが合成されるまでのステロイド合成系の経緯をたどることによって、男性と女性の発生学的な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疾患で、その酵素欠損が堰となって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、それに伴って血中 T テストステロン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ハイドロコチゾンを服用し、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というものを実例をもって教えてくれ、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。われわれ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、生まれたときには形態として完成された男性型、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できごとであるが、われわれはそれを見るすべがなく、男も女も発生の時点から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、性腺形成不全や性別不合（かつての性同一性障害）を容易に理解することができ、ひいては人間社会のルールである男女平等という考え方の根源がここに有ると私は考えている。

3.2 テストステロンはどのように合成されるのか（図3）

テストステロンはステロイド核を有するホルモンで、副腎皮質と性腺（精巣と卵巣）で合成される。それは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、種々の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、コチゾール、副腎アンドロゲンが合成される。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プロゲステロンを通ってアンドロステンデイオンが合成され、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。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は副腎皮質におけると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ことによって女性ホルモンのエストラジオールとなる。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。

3.3 副腎皮質と性腺でのステロイド合成系の不思議

私は長らく大学で医学生に内分泌疾患の講義を続けてきた。私はステロイド合成系のマップを使って説明しながら、ステロイド合成系というものを進化という観点で見直してみて驚いたことがある。なぜなら性腺でのテストステロンやエストラジオールの合成に至るステロイド合成系の90パーセントが副腎皮質におけるステロイド合成系と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て、種の保存に働き、その後こ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できる。なぜそのように考えるかというと、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、最も欠損しやすい遺伝子異常で「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 11β -水酸

化酵素や 17α -水酸化酵素欠損などがあるが非常に稀である。合成系で特に酵素欠損を伴いやすいところがあるという事は、それ以降の合成系が進化の過程で付け加わった名残と見ることができる。本来性腺系のステロイド合成系をベースに、環境に適応するためにナトリウムや水を取り込むための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が 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起源の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方である。また性腺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を理解することができる。

3.4 テストステロンの分泌調節はどうなっているのか

テストステロン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テストステロン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すでに述べた通りである。直接ライディヒ細胞に作用してテストステロン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。血中テストステロン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濃度があり、その調節はこの視床下部一下垂体一性腺系といったフィードバック機構 (feedback mechanism) によってコントロールされている。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) がある。その調節系をさらに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系が

必要なのであろうか。まさに映画のゴッドファーザーとファミリーの一糸乱れぬ命令系統と同じような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高度に進化したと見ることができる。

第4章 男子におけるテストステロンの働きとは

4.1 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2章で紹介したように、本来性腺原器は女性型であり、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 *Gender identity* 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、そして性腺の発育を促し、男子として完成まで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、ある一面あわい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。

4. 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. 脳における闘争本能の高揚化作用

以上のテストステロンの働きの全てが fighting hormone として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」は多細胞生物にとって種の保存のために生命体に付与された根源的な機能を有する組織である。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

機能を有するものである。ここでは男子性腺の女性を妊娠させる機能を「妊娠能：ニンヨウノウ」と称し解説する。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 の働きとインヒビンの調節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精巣と精巣上体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 週間まえに遠方から喜びを伝えに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。

上述青色文字を以下の様に臨床経験は枠内で表示

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

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、治療を行った医師にとってその効果の大きさに実感と驚きをもって感じるものである。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。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化作用で

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治療する前に、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。今も仕事の合間、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。特にこの患者さんはテストステロンの筋に対する作用を目の当たりにした実例である

上述の文を下記の枠内に表示する

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獵を行

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る。その酸素を運搬するための血中へモグロビンを維持するためにテストステロンがその刺激作用を有している。造血作用もまた進化の過程でテストステロンが獲得した機能であることであると納得できる。

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インフェルター症候群や性別不合（性同一性障害）の F to M（女性から男性へ）などが対象となっている。その中でもセカンドオピニオンで受診された F to M の方で、生理を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）と著しい多血症を対していた患者さんがあった。その状態が続くと脳血栓などの危険を有するレベルであった。テストステロン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

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テストステロンはアミノ酸からタンパクへの合成促進に働く一方、糖や脂質に対しては組織におけるインスリンの感受性を上げ、糖と脂質の分解を促進しエネルギー生産の方向に働く。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臓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りスクの一つである。

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ビ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、手足の長いヒヨロトした類宦官様体形で、手足や軀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つた。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つた。本人も自分のたくましく変わった体に自信を取り戻し、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軀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つたと。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つた。本人も自分のたくましく成った体に自信を取り戻し、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があるが、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る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男子に求められた能力が、進化の過程で環境からの求めもあって社会的動物として女性とは異なる能力が培われてきたと考えられる。しかしながら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。著者にとっては非常に興味を抱いている世界であるが、詳細については著者の能力を超えていた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. 客觀性
- f. 予見能力

以上は男子として多くの子孫を残し、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、また社会性の基となる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も、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きたグループ内選別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) 戦争本能への作用

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戦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」という本書の説明からは外れている様に見えるが、それは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、共通した人柄が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戦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。しかし身長の伸びはそれで急速に止まったであろう。

第5章 発症年齢からみた男子性腺機能低下症の症状

男子性腺機能低下症はその原因により、症状の発現する時期やまたその特徴が大きく異なる。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の様に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ため、性発育の時期に分けて性腺機能低下症に伴う症状とその機序について解説する。

5.1 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図2に示したように胎生期の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(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発育不全で、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、これはテストステロンシャワーと称されジェンダー・アイデンティティの形成に重要とされ、小さな思春期とみてミニpubertyとも称される。先天性の性腺機能低下症の場合この生後すぐのテストステロンの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の10歳前の男児が母親に連れてこられ「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みて少し話をしているうちに、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 8 ml と少し二次性徴が始まっていることが分かる。胎生期からテストステロン欠乏があれば生まれた時の外性器の状態（陰茎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の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実感であろう。

5.2 生後直ぐに起こった場合

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）で生まれてきた子で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部が残って牽引された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。しかし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。小児期では成長ホルモン分泌不全性低身長として成長ホルモン治療を受けることになる。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は下垂体機能低下症の治療の一環として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。一方胎生期と新生児期のテストステロンシャワーを欠くカルマン症候群の例では結婚率が低いのである。その事から男性度 (masculinity) というものは胎生期と新生児期のテストステロンシャワーによる脳への影響による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、最近出生時に陰茎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 (図 4)。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が、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の著者の考え方から研究を続けている。

5.3 思春期年齢前後に起こった場合

思春期年齢前後に起こる性腺機能低下症には、胎生期から生後そして発症までの性発育は正常で、ある時点から性発育が進まないいわゆる脳腫瘍などによる性腺機能低下症である。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や胚芽腫の発生率が高く、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ゴナドトロピン療法を行う事になる。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、口渴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マプレシン（経口では口腔内崩壊錠としてミニリンメルト[®]）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ハイドロコチゾンと甲状腺ホルモンの補充を行う。思春期発来前では成長期であり身長の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。しかし腫瘍が摘出しき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行うかが問題である。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。

一方この年齢層では発見されることが少ないが、クラインフェルター症候群のような精巣そのものに原因のある原発性性腺機能低下症がある。この場合いつからテストステロン治療を開始するか、またどの程度の量から開始するかが問題となる。その他精巣欠損や精索靜脈瘤、外傷などによる例で精巣からのテストステロン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ものである。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では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。

5.4 二次性徴完成以降の成人に起こった場合

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豎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稀な事ではなく注意が必要である。

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いわゆ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頃から女性化乳房がみられるようになる。正常の男子でも通常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圧痛を感じるようになる。これは思春期年齢での血中テストステロンとエストラジオールの比率(E2/Te比)の問題で、テストステロの血中濃度に比べてエストラジオール濃度が高いためで、その後は次第にテストステロン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、エストラジオール濃度が高いままテストステロン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5)。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テストステロンの低下は過剰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後程第12章で解説する。

5.5 成人年齢以降から老年で起こった場合

男子の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娠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：LOH症候群」という疾患名がSNSでも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テストステロンが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

で別途解説するとして、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、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（血中テストステロンレベルからみて）40歳頃から低下するのは生物として致し方のことである。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。近年高齢の男性に対する性腺治療は新たな時代の幕開けとなってきたと考えている。

以上男性性腺機能低下症をその発生から分化、そして二�性徴の完成から成人へと年令を追って解説し、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かばよいかを順次解説する。

第6章 男子性腺機能低下症の病因と分類（図6）

男子性腺機能低下症は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の二つのグループに分けて考えると理解しやすいこ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一下垂体一性腺系のどこに異常が起こっているかによって、下垂体から分泌されるゴナドトロピンが高いか低いかで分けられている。男子性腺機能低下症では血中テストステロンが低値であることが前提であるが、ゴナドトロピンであるLH,とFSHを血中テストステロンと同時に測定することで容易にいずれのグループであるかを分類できる。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。

6.1 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なされており、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、○○遺伝子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。現在すでに IHH の候補遺伝子として *POU1F1(PIT-1)*、*GLI2*、*FSHB*、*GNRH1*、*HESX1*、*LEP*、*LEPR*、*LHB*、*LHX3*、*LHX4*、*NELF*、*NROB1*、*OTX2*、*PROPI*、*SOX2*、*SOX3* 遺伝子などが明らかにされており、今後遺伝子異常から分類が再編されることになる。

2) カルマン症候群 : Kallmann syndrome

嗅覚欠損を伴う視床下部性性腺機能低下症

① X 染色体連鎖性 ; X-linked

・ *KAL1* gene mutation

② 常染色体連鎖性 ; Autosomal-linked

・ *FGFR1* gene mutation

・ *PROKR2*

・ *PROK2*

・ *CHD7*

・ *FGF8*

・ *IL17RD*

・ *SOX10*

- *WDR11*
- *KISS1 and KISS1R*
- *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おり自験例も含めて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 複合型下垂体ホルモン欠損症
(Multiple pituitary hormone deficiency)
- ② *PIT1* 異常症

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 隹膜種
- ④ 下垂体卒中
- ⑤ サルコイドーシス、ヘモクロマトーシス、ヒステイオサイトーシス 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の機能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、放射線科などいろいろな領域の医師にまたがるため、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くない。第5章で紹介した41歳の現場監督の男性が、工事現場の豊穴に落下して頭部挫傷をおこした例、あるいは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ない。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ものである。臨床医にとって性腺はブラックボックスであり、それに気が付いて診断への扉を開けられるかどうか、臨床医のセンスと能力が試されるのである。

6.2 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

このグループで我々が扱う機会の多い患者さんはクラインフェルター症候群で、出生男児の800人から1000人に1人と染色体異常としてはもっとも頻度が高い疾患である。同じ染色体異常で女性にみられる45,Xのターナー症候群は出生女児の1000人から3000人に1人に比べれば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。例えば著

者の住む人口 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。診断のための検査は血中テストステロンと LH、FSH を測定し、血中テストステロンの年齢基準に照らし合わせて有意に低値であれば鑑別診断を行い診断できる。

第 7 章 男子性腺機能低下症を疑う特徴とは

本人が思春期年齢になっても声変わりがなく髭も生えてこず、陰茎も大きくならず陰毛も生えてこないことで、母親と一緒に私のところに相談にこられる例はあるが稀である。多くは本人が悩みを隠しながらも 20 代後半から 30 代で、ネットで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。性腺機能低下症は適切な時期

から治療が開始できるように早期診断が重要であり、50代ともなると治療して妊娠能が得られない場合が多い。著者は男子性腺機能低下症を適切な年齢で診断するには、出生時から年齢を追ってチェックリストに載せて、疑わしければ検査ができるようにするためのスクリーニングシステムが必要であると訴えてきた。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ことになる。しかし男子にはそのようなイベントがないためスクリーニングのチャンスがなく放置され、また自分も治療法が無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生涯独身で送る例もある。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図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成人期に分けて早期診断のためにはどのような症状と特徴に注意すべきかを説明する。

7.1 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助産師によってチェックされ母子手帳に記載されている。母子手帳の出産の状態のページには分娩の経過と方法、出血量などの記載の項目と「出産時の児の状態」の項目には性別に[男・女・不明]を選択するところがある。そして計測値として、[体重、身長、胸囲、頭囲]の記載項目がある。著者は男女の性腺の複雑さから母子手帳のこの記載の単純さには常々疑問を抱いていた。今までに間違って男子として母子手帳に記載された先天性副腎過形成症の女児のためにどれほど多くの性別変更の法的手続が行われたことであろうか。著者は母子手帳の不備に気が付き、出産時の性別のところに [精巢触診：可 不可]、

[尿道下裂：無 有り] の記載項目を設け、その下に「男、女、不明」を選択するようにすべきであると考えている。付け加えるならば男子の外性器についての簡単な所見を記載する欄が望まれる。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 陰茎のサイズ
- ② 陰嚢の状態と尿道下裂の有無
- ③ 陰嚢内に精巣が触知できるか
- ④ 精巣のサイズ

1) 陰茎のサイズと形状

親にとって生まれてきた男の子の陰茎のサイズが正常なのかどうかは気になる点である。陰茎が小さい小陰茎（ミクロペニス）という医学的診断が与えられるサイズは、「伸展陰茎長が-2.5SD 未満で陰茎の構造異常を伴わない場合」と定義されている。その中に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や先天性のアンドロゲン合成障害などがあり注意が必要である。日本人では、日齢1以降の新生児期で2.4cm未満、6ヶ月時で2.6cm未満、1歳6ヶ月時で2.8cm未満、3歳時で3.0cm未満を目安とされている（図7）。伸展陰茎長は、非勃起時に陰茎を十分伸展させた状態で恥骨結合から亀頭先端（包皮先端ではない）まで陰茎背面の距離を測定する。測定時には、恥骨結合や陰茎基部の皮下組織厚による誤差を最小限にするよう努めると測定法の注意が記されている（Webtext: 性分化疾患の診断と治療：日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会編による）。新生児の場合、生後2, 3ヶ月頃から血中テストステロンが高くなる時期（mini-pubertyと称される）があり、その時には出生時よりも陰茎のサイズや陰

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。次に陰茎が大きい場合も問題である。胎生期に副腎アンドロゲンやテストステロン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症の男児などは陰茎も陰嚢も大きく色素沈着も見られる。また陰茎と陰嚢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珍しいことではない。

私の治療経験から：出生時のミクロペニスと停留睾丸から診断した カルマン症候群



新生児科の医師からミ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T_eを測定していずれも感度以下であった。この月数では血中テストステロンの値は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®25mg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LH, FSHおよびテストステロン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。ミクロペニスから性腺機能低下症を疑う事の大切さを示す例である。（治療前後の写真を掲載するか検討）

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テストステロンの刺激がなかった場合には、陰茎とともに陰嚢も小さくしわも浅い。また立派な陰茎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、いかに新生児の外性器の所見の取り方が大切な思い知らされる。また男児の尿道下裂や性腺形成不全なども、この時期に診断しておかなければならぬ所見である。

3) 陰嚢内に精巣が触知できるか：停留精巣の有無

出生時に陰嚢内に左右の精巣が触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って触知できない場合がある。また両側とも精巣を触知できない場合もある。両側の停留精巣の場合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を有する例がある。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テストステロン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詳しいデータはない。しかし精巣の発育の評価に使う精巣容量計（オーキドメータ：orchidometer）は精巣モデルを数珠繋ぎで1mlから2ml、3ml、4ml、5ml、6ml、8ml、10ml、12ml、15ml、20ml、25mlまで触診の大きさとマッチさせるようになっている（図8）。精巣を右拇指と人差し指で触診しながら左手のオーキドメータのモデルと一致する容量を読み取るのである。この方法で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ヶ月、6ヶ月、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。

母子手帳に記載が必要な新生児男子性腺チェックリスト

1. 伸展陰茎長 () cm
2. 精巣容量 右 () ml、左 () ml
3. 陰嚢所見：異常（あり なし）
4. 尿道下裂：（あり なし）

7.2 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テストステロンの上昇を呈するミニブーバティーを終えてから乳幼児期以降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、血中テストステロンの基礎値は測定感度以下の低値である。しかしこの低いテストステロンも精巣に働いて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の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経年的に記録が保存できている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。

乳幼児健診でチェックすべき外性器の所見

- ① 陰茎長
- ② 包茎（翻転可能かどうか）
- 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

男児全員の外性器を直接診察できる時期はこの乳幼児健診の時期だけである。そのためこの時期に外性器の所見を正確に記載できるかどうかは重要であり、性腺機能低下症の疑い例として追跡できるかどうかが掛かっている。まず陰茎長であるが、測定方法とミクロペニスの基準は新生児期から3歳まで前述の通りである。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。小児の場合は特殊な場合を除いて全て包茎である。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、包皮を翻転できる場合を仮性包茎とし、翻転できない場合を真性包茎と区別されている。真性包茎の場合手術の適応とされ3歳から5歳ころに手術を行う施設が多い。真性包茎で尿線異常や亀頭包皮炎を繰り返す例には積極的に手術が行われている。ただ翻転困難な場合でも用手翻転を繰り返すことによって手術適応から外れる例も少なくないとする報告も

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、その容量をオーキドメータで計測する。オーキドメータは 2ml, 3ml, 4ml 5ml, 6ml と 6ml までは 1 ml 刻みであるため、0.5ml 刻みで 10ml までのモデルを用意し乳幼児健診専用に用意したい。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 6 例は両側の停留精巣があった。この事実から停留精巣があれば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ないようにその意義を説明し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

乳幼児健診で身長の伸びや体重増加不良を呈するいわゆる発育異常児について、重症例について小児科の専門医が担当することになる。その中に成人になって性腺機能低下症が明らかにな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、発育異常を性腺の発育を含めた総合的な管理が必要である。近年本邦では逆子に対しては積極的に帝王切開が行われるようになつたためその例は少なくなったが、今後発展途上国への医療援助を担当する医師の基礎知識としても注意しておくべき疾患である。著者はバ

ングラデシュに医療援助で病院（Okamoto Medical Center）を建設し、現地の医師に難産例の成長障害について指導している。

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。この時期は身長の伸びが直線的で、二次性徴の発来に伴う急激な身長の伸びを示すgrowth spurtが見られるまでの期間である。この期間、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6m¹程度から10m¹程度までゆっくり発育している。この時期の身長の伸びは主に成長ホルモン主導によつて伸びる時期とされている。そのためこの時期は男子性腺機能低下症が有つても隠れており、診断することは困難であると見なければならない。この時期では性腺機能低下症と、いわゆる「おくて」と称される体质性成長発育遅滞（CDGP: constitutional delay in growth and puberty）との鑑別が困難であり、ホルモンの値や負荷試験でも鑑別できない。そのため毎年性腺の発育も含めて追跡することになる。性腺の発育にとって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スタートさせるための準備期間で、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。

7.3 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、6m¹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の急な伸びであるグローススパートの開始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で追っかけていたのでは男子性腺機能低下症を見落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児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歳前後には診断したいと考えている。そのために著者が考案した「岡本式精巣自己触診法」について後程説明する。

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、ガイドブック（図9）を作成して現在まで多くの小・中学校の検診の場で使ってもらっている。その方法はWHAMES法と称し、その名称があらわす頭文字である、W:weight、H: height、A : appearance、M : mentality、E: emotion 、S: sexual developmentに異常を疑ったとき、名簿にそのシンボルマークを記入してお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（1990年於京都）で報告している（図10）。しかしこのWHAMES法では男性性腺機能低下症の発見が期待した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て、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。ひとつは新生児期の問題で、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児については専門医にコンサルトするようになっている。しかし学校健診では性腺の発育については検査の方法も含め全く問題視されていないのが現状である。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陰茎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発育せず、コンプレックスをいだきながらも相談する場がなく、あきらめてしまっていたという例が多い。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。本来なら学校健診で思春期年齢の男児の精巣を触診して診断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年齢で、男子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できるように自己触診の方法と評価の仕方を紹介する方法である。

3) 岡本式精巣触診法の実際（図11）

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遅くとも卒後1年以内に全員15

才になり、90%以上の生徒で二次性徴が始まっている。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。本人が15才の誕生日を迎えたときに中学校の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ーキ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が何mlに相当するかを読み取る。そして左右とも6ml以下であれば性腺機能低下を有する可能性があるとして、半年待ってまだ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。ここで性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法のガイドブックの最後のページに掲載されており、そのシートを等倍コピー(A4版)して配布することにしている。

追加：国立成育医療研究センター（エコチル研究班）斎藤先生のデータと紹介し論文を紹介する。

7.4 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、これから的人生に夢を持って生きて行けるかどうかが掛かっている。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、無治療のまま人には言えないコンプレックスを抱きながら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、陰茎と精巣が著しく小さく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「大腿骨頭辺り症」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。そしてゴナドトロビ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遅しくなった(図12)。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、治療を担当する著者にとって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。この早期発見の方法については著者が日本内科学会の教育講演(2010年)で「男子性腺機能低下症は見逃されている」という演題で講演を行い高い評価を頂いた。

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(陰茎や精巣)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を成長発達という観点から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) どの様な症状から性腺機能低下症を疑うか

本人が外性器の発育が悪いとか、性欲がないあるいは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、その訴え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。しかし先に紹介した 21 歳のカルマン症候群の患者さんのように、本人が性腺の異常を自覚し羞恥心を抱きながらも日常生活に支障がなければ自分から医療機関を訪れることがない。そのような患者さんの場合、他の疾患で医療機関を訪れ医師による診察の過程で偶然発見されることが少なくない。また成人した男性の性腺を、患者さんに何の了解もなく診察することは到底できることではない。そのため男子の性腺機能低下症は本人からの訴えがなければ、医師の目に直接触れることのできない秘密のベールに覆われた世界といえる。しかしあれわれ医師にとっては患者さんの性腺を直接診察しなくとも、その訴えと身体所見から、性腺機能低下症を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。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是、血中テストステロンが低値であることによる身体と精神的、心理的症状である。テストステロンは単に性腺に対する働きだけでなく、全身の代謝と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、血中テストステロンの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患者さんの自覚症状

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. 同年齢の男性に比べて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訴えである。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テストステロン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これらの自覚症状が自分にとっては異常とは理解しておらず、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成人して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、この漠然とした不安感や倦怠感あるいは鬱的状態が診断にとっていかに重要であるか理解する必要がある。また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 5段階評価でカルテに記載している。

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返し胸が熱くなり辛かった思いに共感して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自分でも見違えるほど良くなった事など12ページにまと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てほしいです。」と切り出し、以下小学校からの想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、治療をうけてから変わった事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ここと

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つた。

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こた。

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. これから的人生に意欲と希望

他にも良くなつ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つただろうと思います。ここからでも出来なかつたことや、やれなかつたこと、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、人生変わつた！　生まれ変わつた！　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。

3) 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、医学的に異常であると判断する身体的特徴を言う。性腺機能低下症を診断するための所見にとって性腺を直接診察しなければ疑わしい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性腺の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に十分な説明なしに性腺を診察する

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嚢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。骨年齢は手指と手根骨、そして尺骨と橈骨骨頭のX線像を骨年齢アトラス（日本人骨年齢表）でマッチする年齢を読み取ることで容易に判断できる。

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定期的に追跡するのが原則であるが、リストアップの方法とその後の学校検診（特に高等学校）での追跡についてはなされていないのが現状である。そのために著者は「岡本式精巣自己触診法」によって中学校を卒業する前後の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

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歳を過ぎても少しずつ伸びており、比較的背の高い手足の長い、いわゆる類宦官様体形をつ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的で、懸垂ができる握力は30kg程度と女性のレベルである。診察で本人と話をしてみると「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。そして何事にも引っ込み思案で自信が持てず、自分でも「こわがり」であると評している。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。私が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。

青壯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. 筋の発達が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り）
2. 陰毛が無いか薄い
3. 陰嚢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6ml以下で、停留精巣の場合もある)

第8章 性腺機能低下症の確定診断から治療まで

8.1 血中テストステロンと LH, FSH の測定から病因検索まで

血中テストステロン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高ゴナドトロピン性か低ゴナドトロピン性に分類される。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。ある疾患の確定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病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歳の大腿骨頭辺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13)、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ぬ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ると、*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適切な治療方針を立てることが

できる疾患と言える。

8.2 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が病因まで明らかにできて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できない。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、確定診断と言えるレベルで治療が可能な時代となるはずである。また病因が明らかになることによって新しい予防から治療への道が開かれると考えられる。

8.3 男子性腺機能低下症の治療概論

性腺機能低下症で根本的な病因から治療ができる疾患は、感染症や薬剤による場合、あるいは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である遺伝子異常や染色体異常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テストステロン欠乏に対して、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、血中テストステロンを上昇させ、かつ精子形成を促すことができる。カルマン症候群の場合視床下部からのGnRH分泌不全であるためLH-RHのポンプによる間欠皮下注射が試された時期があり著者も何例かトライした。しかし皮下からの間欠注射

では思うように血中テストステロンレベルを上昇させることができないことから現在使われなくなっている。おそらく連続皮下注射によるホルモン受容体のダウンレグレーション： dawn regulation という反応性の低下によるものであろう。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療法を、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。ときにも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、外見上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のである。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（ゴナトロピン®）だけで継続することになる。要するに性腺機能低下症は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。私は以前から「すべての男子性腺機能低下症は治療可能である」と説明している。

8.4 ゴナドトロピン療法の基本的な考え方

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 製剤もいすれ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、正常の性发育を追いかけるように成人の維持量近くから開始してよい。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。なぜならばテストステロン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。テストステロ

ン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 歳まで待っ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(inferiority complex)を自身に植え付けてしまう事になる。著者は思春期年齢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。例を挙げるならカルマソ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 年後か增量する。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 170 cm 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。そして注射と注射の中間値の血中テストステロン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®で次第に血中テストステロン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の反応性が改善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

ヤワーをうけており、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、骨年齢を基準とした年齢相当の血中テストステロンの値を目標にゴナドロビン[®]量を調整することである。

私の経験から：

ある性腺機能低下症の男の子のお母さんからのメッセージ

「息子は生まれたころから陰茎がちいさく、高校に入るころから心が壊れ始めました。学校も休みがちになり、クラブにも行けなくなり、部屋にこもり、口数も減りました。生きて帰ってくるか不安を抱かえながら学校に送り出す日々を過ごしました。そんな時に岡本先生に巡り合うことができ、先生の治療により、一番気についていた陰茎も健康な男の子と同じように大きくなり、身体も変化し、そして先生のカウンセリングにより心も元気になっていきました。これから先も色々あるかと思いますが、治療で上手くいくと思え安心することができるようになりました。先生にお会いすることが出来て本当に良かったと思います。」

長らく息子さんと共に苦しみに耐えてこられ、やっと治療の道が開けて元気になられた経緯を端的に伝えてくださいました。この本の副題に「男の子を持つお母さんのために」と付け加えた意図がここにあり、お母さん方にこの本を手に来ていただきて早期診断につなげたいという私の願いの本であると捉えてください。

8.5 テストステロン治療の基本的な考え方

テストステロン治療を行う場合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テストステロン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テストステロンは注射後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。本来生理的なテストステロン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テストステロン濃度の推移は、生理的なテストステロン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興奮状態や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テストステロン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エナルモンデポー[®]125mgを25mg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、血中テストステロン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中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170cm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テストステロン濃度が、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。男性の場合血中テストステロン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 9 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解説する。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 50 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に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。そのため前述の精巢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、早期診断につなげができるかという点についても紹介する。

9.1 カルマン症候群とは

カルマン症候群は 1944 年に Kallmann が 4 例の嗅覚欠損を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視床下部に移動 (migrate と表現している) 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 分泌細胞が視床下部に migrate できず、嗅覚欠損と視床下部性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 14)。*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 分泌細胞の欠損から視床下部性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計 19 例の *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、残りの 15 例には変異は見つからなかった (表 15)。その当時著者は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分かり、カルマン症候群がいかに病因が多様 (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。

9.2 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（表16）。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17）。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考えられる。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少しづつ明らかにされてきている。著者はこのスキーマを眺めながら想像たくましく、自分なりの仮説を自由に展開させているのである。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。

9.3 嗅覚欠損と性腺機能低下症の関係をフェロモンから読み解く

カルマン症候群が嗅覚欠損と性腺機能低下症を併せもつ疾患であることから、いったいこの嗅覚と性腺がどのような関係にあるのか不思議に思うのは当然である。臭いと性腺刺激との関係で思い浮かべるなら昆虫や動物などで知られている性フェロモンの存在がある。生物の進化の過程で、種の保存にとってできるだけ多くの子孫を残すためには、広い自然環境のなかで同種の異性の存在をいち早くキャッチして近づき、その対象が交合の対象であることをフェロモンの受容体でキャッチし、刺激を受け興奮することによって相手を獲得し子孫を残すという機能を有している。自然界で視野に入らないところにいる異性の存在は、空气中を漂う匂いが最も広範囲に情報を授受することができる。それが性フェロモンであり、多くは雌性の性腺近くから放出される。それを同種の雄性が匂いとしてキャッチし、その情報を性腺刺激ホルモンの分泌というルートで性行動を発動させるという非常に巧妙な情報伝達システムである。人にとってもその原始的

な情報伝達システムは遺伝情報として連綿と受け継がれてきたはずである。私の考えである「進化の過程で後になって獲得し付与された機能は、また一方変異を起こし機能異常を起こしやすい」という進化と異常の関係を示してくれる疾患であると考えている。一体われわれ人間とっても嗅覚に存在するフェロモン受容体はどのように働いているのか興味がる点である。われわれ男性はフェロモンを頼りに女性に近づくことはないが、女性が化粧として使う香水の素晴らしい香りに酔うことはある。それに近い香りこそ本来女性が発するフェロモンに近いものかと想像している。しかしフェロモンに頼らなくて容姿の美しさや美声に惹かれる理由は、おそらく人間社会が狭い居住空間で常に顔を見合せ、声を聞くことができるようになってフェロモンに頼る必要がなくなったからかと著者は考えている。

9.4 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。特に発見が遅れることによって重症化する疾患の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ニン症ではマス・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自分の陰茎が小さく、陰毛も生えてこないことに不安を持っても親に相談することはほとんどない。結局自分ひとり悩みながらどこにも相談に行けず、そのまま成人を迎ってしまうことになる。友達たちが女性との秘密の話に持ち出しても、自分には加われない話と思い、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。ときには死んでしまいたいとの思いが頭をよぎることである。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。治療が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歳の大腿骨頭辺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つておけない気持ちになり、何とか彼らが自分からアクセスして相談できる Web site (kallmannsyndrome.jp/index.html) (図18; ホームページ) をたちあげた。そしてこの10年の間に500件を超える相談があり、そのなかから50名を超えるカルマン症候群と、20名を超えるIHHの患者さん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。

9.5 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1時間以上は掛かるのである。そして患者さんにとっては、今までだれにも言えなかっ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」という不安な表情をされる。その一瞬の表情を読みとり、その時の対応で患者さんの信頼が得られるかどうかが掛かっている。患者さんに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

診察する場合がある。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は通常の内科的疾患の診察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了解を得ている。

9.6 カルマン症候群の患者さんの確定診断とは

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。著者は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、何が診断に欠けているかを判断し解析しながら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研究に携わる医師にとって解明すべき医師にとって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。われわれ臨床医はサイエンティストでもあるから、これら嗅覚欠損と性腺機能低下症が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のか、その機序について解明したいという思いは尽きない。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を解析することになる。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。

9.7 診断のためには具体的にどのような検査を行うか

- 1) LH, FSH と Testosterone 測定
- 2) L H - R H 負荷試験
- 3) ゴナドトロピン以外の下垂体機能検査
- 4) 嗅覚検査
- 5) 頭部M R I による嗅神経と嗅溝の確認
- 6) 染色体検査
- 7) 遺伝子解析

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の深見真紀先生との共同研究で遺伝子解析を行っている）している。

9.8 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、その患者さんが抱い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、最も肝心な「彼らが抱いているコンプレックスから解き放ち、自信をもたせてあげる」というサポートができていなかつたためと思われる。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。その場合の告知については次の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

まず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るて、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つたのです。」という医学的な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と、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陰茎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陰茎が大きくなってしまっても病気の根源が性腺にあるとの思いから、女性とつき合ったり、また結婚もできないと失望しているのである。その呪縛から解き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陰茎や精巣に異常があったわけではありません。あなたは正常に発育するはず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、その説明で今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で目の当たりする。その表情の変化を見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 (Mundtherapie; 口述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ぬ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

患者さんにとっては、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。そこで遺伝子異常について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による遺伝情報の中には、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ません。その遺伝子の変異というもの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、明らかにできなかつた例に分けて、遺伝子異常が証明された患者さんにはその解析結果の変異部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6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、ゴナトロピン[®]とゴナール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。そして治療により一人前の男性となって結婚されお子さんが生まれた例を紹介する。著者が今までに3人のお子さんが生まれた患者さん（ご本人からのメッセージを下に掲載）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おいて注意と配慮が必要な点である。

著者の経験から

27歳まで無治療であったカルマン症候群の患者：H.U.氏より

いつもお世話になっております。おかげさまで子供たちも成人し、上手くいけば今年孫ができる予定です。これも岡本先生に出会う事が出来、治療していただいたおかげで、岡本先生には誠に感謝しております。岡本先生に治療していただいてなければ今の私の人生は無かったでしょう。先生は私ども患者の事を親身になって思ってくださり、時には私の悩みを聞いてくださったり、子供ができた時には本当に喜んで下さりありがとうございました。今も尚、誰にも相談できずに悩んでおられる患者さんや、その親御さんが多くおられかと思います。そんな方々が1日も早く岡本先生に出会う事ができて、希望を持って幸福な人生がおくれますように今後も岡本先生のご活躍をお願いします。

2021年1月4日着

40歳で結婚され二人のお子さんを得られたカルマン症候群の患者：

H.Y.氏からのメッセージ：

私は、今から35年前高校2年生の時に停留睾丸の手術を受けました。それからホルモン注射をしても髭、脇毛、成人男性の成長の変化はありませんでした。小学生の頃から周りの友達からおちんちんがみんなより小さくからかわれてそれがコンプレックスになり大人になってもトイレに入るのも大浴場に行くのもものすごく嫌でした。体力も他の子よりも持久力がありませんでした。幾つもの病院に行き治療し諦めを繰り返し、10年ぐらい注射治療をやめていた時、都内の病院に行くことになりそこで、カルマン症候群と言う病名と聞かされました。そこで治療は、スプレキュアと言う鼻からのスプレーと注射の治療を行いました

が、そこでも変化はありませんでした。その他にも色々な病院に行きましたが、だめでした。

しばらく月日が経ち、妻には、病気の事を全て話した上で結婚する事ができました。その時私の年齢は40歳でした。その時の妻の気持ちは、正直言って複雑だったと思います。結婚してしばらくすぎた頃、ふとカルマン症候群の病気に詳しい病院は無いかと探し始めた時、ネット検索して岡本先生に出逢う事が出来ました。病院に行き先生と話しカルマン症候群を克服し子供が授かるかもと言う希望と安心感が持てました。それから3年岡本先生の指示を守りゴナドロピンとゴナールFを注射しました。血液検査も基準値に達し関東の大学病院を紹介して頂きました。そこで精液検査を受けましたが、精子はいませんでした。後は、睾丸を切開し精子を採取する手術をしました。睾丸を切開してみなければ、精子があるかわからないと言われましたが、悩む理由はありませんでした。手術が終わり先生が精子はありましたよと言って頂いた時、ほっとして涙が出てきました。岡本先生と出逢っていなければ、子供を2人も授かる事は、出来なかったと思います。そしてカルマン症候群は、克服できます。だから思春期が来る前に治療しなくてはいけないと思います。そうすれば心無い言葉で、傷つく事は無いし持たなくて良いコンプレックスも持たなくてすみます。普通である事がこんなにも素晴らしい事に1人でも多くの人に気づき救われて頂きたいです。

岡本先生本当にありがとうございます。これからも宜しくお願ひ致します。

2021年6月1日着

9.9 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ンドトロピン療法があるわけではない。第8章：8.4で低ゴナドトロピン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、ゴナドトロピン[®]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適切な時期からFSH製剤により治療をはじめ、半年か1年後かゴナドトロピン[®]を

併用するという考え方がある。それは正常の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 の上昇によってテストステロンが上昇するという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、私も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トロピン®とゴナール 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。

9.10 カルマン症候群の嗅覚障害は治療できるか

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よい。著者は 50 例を超える例の中で刺激の強い匂いなんなら少しわかる気がするという患者さんが 2 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、煙の臭いは分からぬとの事で、匂いが災害から身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は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。しかし患者さんにとって他の人にある嗅覚が自分には欠落しているという事自体コンプレックスを抱くことになり、今後遺伝子治療、特にゲノム編集技術の進歩により嗅覚を復活させる道が開かれる可能性があり期待している。

9.11 カルマン症候群の他の合併症について

カルマン症候群の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が説明されるようになってきた。例えば *FGFR1* 遺伝子は纖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。

9.12 われわれの遺伝子解析の結果とその臨床応用 (表19)

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。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 800 を超す相談を受けている。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もらっている。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（2020年1月時点）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考えている。そこで今まだ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勤教授と国立成育医療センター・分子内分泌研究部の深見真紀部長との共同研究で現在候補に挙がっている32の遺伝子の解析を進めている。そのうち26例（男性22例、女性4例）のカルマン症候群の患者さんについて上述の候補遺伝子について次世代シークエンサーMiSeq(150bp paired)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ファミリー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。

9.13 遺伝子解析の結果をいかに患者さんに還元するか

著者が治療を続けているカルマン症候群の治療は、基本はゴナドトロビ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例ある。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サンガーフラグメント法で診断できた新生児カルマン症候群が6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ビ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った例については、挙児を得た場合児の嗅覚異常のチェックと、思春期年齢での二次性徴の発来のチェックを定期的に受ける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 や脳腫瘍による性腺機能低下症、あるいは下垂体茎断裂などが挙げられる。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。次の章では IHH、脳腫瘍に伴う場合や下垂体茎断裂に伴う場合の治療を簡単に紹介する。

第10章 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症：

IHH (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)

カルマン症候群と同じく視床下部性性腺機能低下症で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ことろはない。

第11章 他の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

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」というを作製した(図20)。非常に好評で現在も第V版まで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おられる。そして生命維持に必要なハイドロコー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の評価は難しい点がある。どのように最善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 : SWB と quality of life : QOL が治療の評価として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一下垂体一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つたわけである。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 とは大きく異なつており、ゴナドトロピン療法に著効を呈する。即ち少量のゴナトロピン®で血中テストステロンが維持できるのである。カルマン症候群で成人の血中テストステロンを維持するのに週2回 5000 単位のゴナトロピン®

が必要なところ、このような患者さんでは 1000 単位から 3000 単位を週 1 回で必要な血中テストステロン濃度を維持することができる。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であると考えられる。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 およびテストステロン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年齢を定期的に測定し、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 12 章 クラインフェルター症候群：Klinefelter syndrome

高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の代表的疾患としてクラインフェルター症候群を例に診断から治療までを解説する。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ントに起因する疾患で、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発見される例が多いが、偶然他の疾患の治療中に発見される例もある。発生率が出生男児 800 人から 1000 人に 1 人の確率からみると、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、患者さん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。

12.1 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。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。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（図 21）。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 46 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。

12.2 クラインフェルター症候群の生涯を通した臨床像

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、生涯を通した臨床像を次の 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 と称されるテストステロンシャワーを受けた正常の外性器で陰嚢、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。知的発達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 IQ 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。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。二次性徴は同年齢男子に比べて幾分遅ながらも発来していく。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 10ml を超える例はなく、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。血中テストステロンは年齢とともに低下に向かうが思春期前レベルの 50ng~300ng/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は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。

以上の臨床経過は無治療で経過した例における症状で、思春期年齢から治療を始めた例では知的、精神的にも一般男性に劣ることはない。

12.3 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巣性性腺機能低下症を引き起こすかについては、精巣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ヶ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ヶ月に 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一下垂体一性腺系の急な活動が始まり、精巣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、精巣は触診ではとくに異常があるとは言えない。

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。第4章で説明した通り、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,XXXY など X 染色体や Y 染色体の数が増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つてくる例が多い。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（アクロメガロイディズム）を呈する例を著者は経験している。染色体異常からこれらの症状を説明することは困難であり、因果関係は不明と言わざるを得ない。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。

12.4 クラインフェルター症候群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

著者は同じく染色体異常であるターナー症候群を 80 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と疑問をもって、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。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。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正常男性と同じように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嚢の発育が悪いことで医療機関を受診することはない。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医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とその契機となった症状を（図 22 A, B）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。

12.5 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 の発達遅滞を伴う

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り兼ねない。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。しかしつ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ですと受け入れてくれている（図23）。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経験と見解を紹介する。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いく時期で、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だとらえ、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（図24）に示しているが、この患者さんでは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いく時期とらえている。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20才前後の年齢で本人の了解を得て精巣内精子を採取し凍結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。

2) 男性不妊で発見された例や挙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顎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している。

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[®]）125mgと250mg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125mgでは筋注後の血中濃度が2,3日でピークを迎えるその後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ない作用（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っていた例も経験している。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

できうる限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中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量を調整している。過剰になればニキビや多血症、頭髪の中心部の禿を伴うことになる。また注射後の血中テストステロン濃度のピークのあと急な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、エナルモンデポー[®] 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、注射と注射の中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、それを目標にエナルモンデポー[®]を 2.5 mgに減量し 2 週間に 1 回で注射を続けている例がある。

12.6 クライ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さん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さんは医療から見放され、自分でどうにも理解できない苦悩を抱えて生き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さん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るかと模索してきた。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（W H A M E S 法）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。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。

12.7 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ぬ問題である。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。両親に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ぬ。それ以上著者は患者さんの心の奥まで土足で踏み込むように探るわけにはいかない。患者さんとの長い付き合いの話の中の言葉の端々からどのように受け入れられているか、また悩んでいないかを観察しながらの治療である。

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。その点を十分理解してもらっ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老化が進行する。確かにテストステロン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テストステロンが低下して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を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る患者さんと、学校検診で女性化乳房で発見された患者さんに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。そして血中テストステロンの値を示しながら放っておくと低下していくから足らないテストステロンを補充しましようと説明し、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ですと納得している。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、その間何人もの外国の友達を作つて帰ってきた。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。お母さんにとっては、お産の前から不安と悩みを抱きながら出産さ

れ、その後もお子さんがクラインフェルター症候群であることが頭から離れず、どのようにこの子にしてやればよいかと悩みながら最善を尽くして育ててこられたことに著者は心から敬意を表している。一見知らなかつた方がよかったですと思われる一面があるかもしれない。しかしお母さんが羊水診断を受けられたからこそ早期に診断でき理想的な治療ができたのであり、これこそお母さんがこのお子さんにして上げられて最善の治療であったと考えている。

(R.Y.君の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。

13 章 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群 : Late onset hypogonadism)

近年「男性更年期障害」という病名が一般化し、50 才代の患者さんが、自分は男性更年期障害ではないでしょうかと、自分から男性更年期を疑って受診される方がある。女性の更年期は卵巣機能の低下により、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もなう場合を言う。女性の場合、症状の程度に個人差はあるが全ての女性が通過する卵巣機能低下の時期に伴う症状を更年期障害と称している。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と称される場合、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不全 (ED : Erectile Dysfunction) を主徴とする性腺機能低下と不定愁訴があり、血液検査で血中テストステロン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の対象とされてきた。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男性更年期障害とは言い難い場合がある。近年男性更年期と称していた疾患群をさらに厳格な診断基準を設けようとの動きがあり、加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群：Late-onset hypogonadism）として男性の性腺機能低下症の一疾患として確立されてきた。内分泌専門医である著者にとって以前から「男性更年期」という病名には違和感を感じており、容易に使うべき疾患名ではないと考えていた。しかし「日本泌尿器科学会」と「日本 Men's Health 医学会」の主導によって LOH 症候群診療の手引き（案）が公表され、その考えに沿って診断し症例を積み重ねながら疾患概念を確立する時代になった。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男性更年期ではない他の疾患は決して少なくない。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では中に隠れている他の疾患を見落とす危険があると考えていた。重要なことは他の疾患の除外診断を確実に行なったうえで、たどりついた診断が LOH 症候群とすべきである。そのため学会が出された「LOH 症候群の診断のアルゴリズム」は内分泌専門医にとっても納得できる診断手法であると言える。

13.1 LOH 症候群への新たな取り組みと現状

近年高齢化社会になって中高年の男性の加齢に伴う QOL の低下が問題視されるようになってきた。特に高齢男性の性腺機能低下を含めた取り組みが 1998 年 WHO の後押しで “healthy aging for men” すなわち「男性にとっての健康な長寿」を目的として “Genova Manifesto” が発表された。その結果 “the aging male research on gender specific issues in male health” すなわち「男性の健康に関する男性特有の領域についての研究」について取り組もうとする研究チームすなわち, ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male が 1998 年に設立され、世界で基礎的、臨床研究が始まることになった。日本は 65 歳以上の高齢者の割合が 21% と先進国で第 1 位となっており、本邦でも 2006 年に「日本 Men's Health 医学会」が設立され「男性特有の医学的

諸問題の診断、治療、予防対策に対して、基科学的、臨床医学的、更には社会学的に研究・調査を行い、広く男性の健康についての正しい医療の開発・推進・発展に寄与する」ことを目的として発展している。そして現在診断から治療並びに Androgen replacement therapy (ART)に伴う副作用の回避から治療後の評価について研究がすすめられており L O H 症候群についてのガイドライン作成に動いている状態である。

13.2 L O H 症候群の定義

「L O H 症候群」程その定義の困難な疾患は無い。かつての「男性更年期」という概念から始まってその漠然とした疑念を何とか万人が納得できる定義として線引きできないものか、そのためには「L O H 症候群診療ガイドライン」検討ワーキンググループが「診療の手引き」を公にしている。下記に L O H 症候群の症状及び徴候として 7 項目を挙げているが、いずれもはっきり線引きできるものではなく、それらの徴候を総合的に捉えてどの程度可能性が高いかという観点から診断に導くことになっている。それらは大きく分けて 1) 性腺機能低下の症状、2) 精神症状、3) 身体症状の 3 つのグループに分けられる。

L O H 症候群の症状および徴候（検討ワーキング委員会報告から）

- 1) リビドー（性欲）と勃起能の質と頻度、とりわけ夜間睡眠時勃起の減退
- 2) 知的活動。認知力。見当識の低下および疲労感、抑うつ、短気などに伴う気分変調
- 3) 睡眠障害
- 4) 筋容量と筋力低下による除脂肪体重の減少
- 5) 内臓脂肪の増加
- 6) 体毛と皮膚の変化
- 7) 骨減少症と骨粗鬆症に伴う骨塩量の低下と骨折のリスク増加

以上の7徴候は自覚症状と他覚的な所見を併せてまとめており、まず患者さん自身が訴えてくる症状は下記のような内容である。

LOH症候群が疑われる患者さんの訴え

- ・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
- ・自身喪失感と不安感やイライラ感

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。しかしあれわれ医師にとっては、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6症状を訴える50歳台の男性があったとすれば内分泌の専門医である著者ならどのような疾患を鑑別に挙げるかリストを挙げる。

- ① 下垂体機能低下症
- ② 下垂体腫瘍
- 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 結核などの慢性感染症
- ⑨ H I V 感染症
- ⑩ 血液疾患
- ⑪ 悪性腫瘍

以上思いつくだけでも11疾患が挙がる。まずこれらを鑑別してどうしても血中テストステロンが低値なら「LOH症候群」を疑って良いであろう。LOH症候群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ておられる。LOH症候群の診断の決め手となるのは血中テストステロン値であり、逆にテストステロン低値から以上の7徴候が説明できるかどうかというプロセスを踏むことが重要である。

13.3 LOH 症候群診断のための血中テストステロン値

以上のように他の疾患を除外して改めて血中テストステロンとLH, FSHの値を診てみることにする。著者は成人男性の血中テストステロン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テストステロンの値（診断基準となる値）を決めるることは比較困難ではないかと考えている。テストステロンは血液中では結合蛋白（SHBG: sex hormone binding globulin とアルブミン）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才代なら総テストステロンで200ng/dl以下は低値とみなしている。ちなみに米国内分泌学会では総テストステロンで231ng/dl以下 LOH 症候群とみなすテストステロン治療の適応と判断している。しかし総テストステロンで基準値以上でも症状から疑わしと思われる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 以下を低値とみなしている。ただ著者は血中テストステロンの値だけでは LOH 症候群とするには問題があると考えている。血中テストステロン低値の原因を考えて診断するにはLH, FSH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。日本泌尿器科学会の LOH 症候群の診断のアルゴリズムはその点を考慮して診断に導く過程と治療の適応を併せて提示しており一般臨床医にとっても理解しやすいステップである（図25）。

13.4 診断のための泌尿器科系臨床検査

血中テストステロンの値による診断だけでなく、男子性腺の視診と触診は LOH 症候群の診断と治療効果の判定にとって重要である。泌尿器科医ではない著者にとって外性器の視診は可能としても精巣の触診は専門外であり、精巣から精巣上体。精管、精索を順次触診して所見をとることは不可能である。そのためには前立腺の直腸内触診も含め泌尿器科の専門医の診断と精巣や前立腺の超音波検査も必須である。さらに性機能の評価については勃起機能検査も含め総合的な評価が必要である。

13.5 LOH 症候群の男性ホルモン補充療法の適応

(Androgen Replacement Therapy: ART)

LOH 症候群診療ガイドラインによると、40歳以上の男性で、血中遊離型テストステロンが20才台の男性の一2.0SD である 8.5pg/ml 以下の場合には積極的に ART を行うとしている。さらに20才男性の平均値（16.8pg/ml）の70%値である 11.8pg/ml 以下で 8.5pg/ml 以上の例では ART も治療の選択肢の一つとして効果と副作用を説明して総合的には治療を検討するとされている。以上は我々内分泌専門医も納得する基準であり、その基準にそって LOH 症候群の必要性を考慮している。著者は40歳以上で総テストステロン値が 200ng/dl 以下であれば低値とみなし、その原因を検索しながら加齢による低下以外に原因が明らかにできなければ LOH 症候群として下記の要領で治療を行っている。

まずホルモンの補充療法は年齢の平均血中ホルモン濃度を維持することを目標にその投与量を調節することである。そのため診断には遊離テストステロン値も参考にするが治療の評価としては総テストステロンを参考にしている。各年齢の平均血中テストステロンを目標に補充量を調節しており決してオーバーになる量は使わない。その程度のテストステロンの補充で充分自他覚的にも効果があるのである。

13.6 LOH 症候群の男性ホルモン治療の実際

著者はホルモンの補充療法の基本はその年齢に応じた血中ホルモン値を維持する量を補充することであると考えている。そのため 50 歳台の男性なら血中テストステロンが 300ng から 500ng/dl の範囲に入るようなエナント酸テストステロン（エナルモンデポー[®]）の量を選択している。必要量を調整する場合まず 25 mg のエナルモンデポー[®]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中間値の血中 T e を測定して年齢の平均値の範囲に入ればその量で維持としている。著者の治療例では現在 25 mg から 50 mg で 2 週間に 1 回の患者さんが多く、L H O 症候群の治療であるならこの量で充分なのである。一般に年齢を加味せず 125 mg を 2 週間に 1 回や 250 mg を 3 週間から 4 週間に 1 回の量は過量であると考えている。時に 125 mg を 1 週間から 2 週間に 1 回注射を受けておられた方があるが、注射後 2, 3 日の血中テストステロンのピークが 1000ng/dl を超えることになり、前立腺癌の発生や多血症などの危険が考えられる。

一方 LOH 症候群と診断してもゴナドトロピンの低いいわゆる低ゴナドトロピン性性腺機能低下症についてはさらに原因を検索しなければならない例も少なくない。見落としてはならないのは下垂体一視床下部周辺の占拠性病変（今まで見つかっていなかったラトケ囊胞も少くない）や血管障害があり、単にテストステロンの補充療法だけでなく下垂体機能低下症として他のホルモン補充療法が必要となる患者さんが隠れていることを忘れてはならない。さて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。しかしこの様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 14 章 性別不合：Gender incongruence of F to M

かつての性同一性障害: Gender Identity Disorder of Female to Male

14.1 GID から Gender incongruence (GI) へ

自分の生まれ持った体の性と性の認識に不一致がある場合、われわれは性同一性障害（GID）という疾患名で扱ってきた。著者もまた性同一性障害の方を患者（何らかの疾患有する人）として扱ってきた。しかし多くの方を診察し接するうちに、彼らが疾患という正常とは異なる病的状態として扱えるものでは無いということを実感するようになった。性同一性障害は WHO の疾患分類（国際疾患分類：ICD）では精神疾患の中に分類されており、日本語訳は末尾に障害という言葉がついている。著者はこの日本語訳に以前から強い違和感を抱いており、患者さんに「この性同一性障害という言葉を不愉快に感じませんか」と質問したことがあった。彼らはそろって「病気ではない我々を精神に異常があるような扱いで不愉快です」と答えてくれた。それからしばらくしてこの疾患名が変更になることが決まったという報告（2018 年 6 月 18 日、WHO による国際疾患分類の改定）を知ることになった。そして 2022 年 1 月 1 日から従来の性同一性障害は精神疾患から外され、「性の健康に関する状態」という分類の中の Gender incongruence という項目に入れられるという事である。そして正式名が承認されるまでは日本語訳として「性別不合」あるいは「性別違和」という仮の名称で呼ばれることになった。著者自身も医師という立場から、この疾患名の変更によって患者さんとしてではなく「その人本来の性にランディング：landing する」のを助ける役割を担うという意識で接したいと考えている。

14.2 女性から男性へのトランスジェンダー：F to M について

本書が「男子性腺機能低下症」についての解説書であることで、ここで

は特に F to M について説明する。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 人対 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。一方解剖学的性が女性として生まれてきた個体は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認識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。

14.3 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 GI に間違いないと納得するのである。そして医学的とくに内分泌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「性別違和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。考えてみればかつては「精神障害の認定書」であったことで彼らにとっては非常に屈辱的な認定であった。それが今後名称

が変わることで社会からも普通に受け入れられるであろう。今後 GI と改定されて以降、その認定の方法も大きく変更されていくことになると考えられる。特に多くの GI の例を診ている著者からみて彼らは「細やかな心配りができ、人を押しのけて我を通すようなことは決して無い礼儀正しく、好ましい魅力的な青年達」なのである。このような人たちの社会への貢献度は大きいものがあるとみている。

14.4 ホルモン治療をどうするか

GI 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 mg 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、著者も医師として、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接する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、GI 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は女性の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、また女性の心を捉えられる特有の感性と情緒」を持っているようで、Sex とは別の美しい人間関係を構築しているように思われる。彼らの幸せを祈りたい。

私の治療経験から：

私が 18 年前に初めて治療を担当した性別不合の患者（I.Y.）さんがご自身の子供の頃からの体験を送って頂きました。治療を始めた頃はまだまだ社会の認知度が低く、私自身もある種の偏見を持っていたようでした。

しかし I. Y.さんの治療を担当する中で彼の素晴らしい人柄と優しさに接し、これは私も積極的に理想的な治療をできるように勉強しなければと努力し、現在 30 名近い患者さんを治療しています。

ご本人からの原稿をそのまま紹介（2021年11月22日着）

私は性別不合で岡本先生に治療して頂いています。私は物心がついた4歳ころには、自分が男だと認識していて、6歳の時に私には下の物がないので、皆と何か違うと感じていました。7才の頃 TVでカルーセル麻起さんを見て、自分もモロッコで手術をして、ペニスを付けてもらおうと心に誓いました。小学校五年生の保健体育の授業が始まる迄は、もしかしたら朝起きた時に生えているかもしれないと思ったりしていましたが、授業で男女の体の違いを学び、私の中の秘密は誰にもバレてはいけないと思い、どうすれば良いのか混乱しました。その頃から、自分の状態を知る為に図書館に通い医学書などを読み漁りましたが、どの本にも書いていませんでした。10歳ころに、ジャッキーチェーンに憧れて筋トレを始め、30才迄毎日していました。

小学校5年生頃から、こんな女の体のままで生きていっても良いのか？と常に心の葛藤があり、自暴自棄になっていました。誰にも相談できず、中学生の時に生理が来て、止めようと思い断食をしたり、ゴツゴツした手になりたくて電信柱を6年間程殴って拳を鍛えたりしました。私の今までの人生の中で一番辛かった事は生理が来たことです。初めて生理が来たとき、「私に生理が来てしまった。私はもう終わりだ。」と絶望と屈辱感でいっぱいの生き地獄の始まりでした。死ぬよりもつらく無理でした。一番嬉しかった事は、岡本先生と出会い、ホルモン療法（男性ホルモンの注射）ができるようになり、生理が無くなった事です。

23歳の時 TVのニュースで性同一性障害という疾患名と治療開始が発表された事を知り、少し希望の光が見えて、自暴自棄から卒業し、血縁者の結婚の妨げになってはいけないと思い、29歳になってから精神科へ診断書を貰う為通院し、30才の時（18年前）奈良県内でホルモン治療をし

て頂ける病院を何か月も探しましたが見つからず、無理かなと思いながら、かかりつけの整形外科の先生に治療を頼むと「専門外なので、専門の先生を探す協力をします。」と親身に話を聞いて下さり、1か月後「岡本先生なら治療してくれるかもしれない。」と紹介状を書いて頂き、岡本先生を訪ねました。初診時に、また断られないようにと緊張しながら今迄の経緯を説明しました。岡本先生も、GIDの患者さんは初めて来たという事で、検査をしながら様子をみて注射量を決めていきましょうと、治療をして頂ける事になり、初めての男性ホルモン注射を打って頂いた時は「やっとこれで体も男の仲間入りが出来た」と感動や、今までの悔しかった出来事や色々な事が頭の中を駆け巡り、病院を出てから家に着くまで、注射を打てた事が嬉しくて感動しすぎて涙が止まりませんでした。初めて注射をした時、岡本先生と看護師さんに、新しい命を頂いた様な気がしました。押し殺していた心が解放されました。それから18年間、ホルモン治療をしています。

今は生理もなくヒゲも生えて、体付きも男性体型になり心静かに暮らせています。現在は時代も進み、ネットを見れば簡単に情報が得られるようになりました。社会での認知度も上がって来て、初めの頃は「それは何?」から「聞いたことがある。知っている。」に変化てきて、細かい説明をする必要が無くなり、若い方達も治療しやすくなってきた様な気がします。治療出来る事については、感謝の気持ちでいっぱいです。

以上

おわりに

令和2年10月23日京都大学医学部小杉慎司教授の依頼で行った「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加筆して本書を完成することができた。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。内容は著者の50年近い臨床経験を基にこれから男子性腺機能低下症の治療を担当される先生方にとって理解しやすいように実例をあげ、患者さんの苦しみや辛さがどのようなところにあるのかを知って頂きたいために患者さんの生の声を紹介した。またその治療効果がいかに大きなものであり、患者さんが夢と自信をもって生きていける大きな助けとなることを知って頂ければ、医師にとって限りなく大きな喜びであることも伝えたかった。一方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。もし御子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ほとんどが「男の子をもったお母さん」であり、この本をそのような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�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」と理解してチェックしてあげてほしい。また本書を執筆中、ホームページに掲載しながら加筆を続けてきたことで、多くの患者さんに興味を持っていただき、完成までにご自身の経験談や多くの励ましのメッセージを頂き出版を待って頂いた。そのことが本書を何とか完成させ、一人でも多くの患者さんの治療につなげたいという著者の心の後押しになった。最後に私にこのような大きなライフワークを与えてくれた患者さん達に感謝したい。

2021年1月31日記

参考資料

1. Williams Textbook of Endocrinology 13th Edition: 2016 ELSEVIER
2. Jameson De Groot Endocrinology Adult and Pediatric 7th Edition: 2016 ELSEVIER
3. Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology: Alexander S. Kauffman, Jeremy T. Smith: 2013, Springer
4. Harrison's Principles of INTERNAL MEDICINE: 17th Edition: Mc Graw Hill, 2008
5. 岡本新悟、成長障害を伴う内分泌疾患のスクリーニング法
WHAMNES 法（第Ⅱ版）、奈良県発育異常研究会、2012
6. 岡本新悟、脳腫瘍術後の下垂体機能低下症の治療（第Ⅴ版）、
奈良県発育異常研究会発行、2016
7. 岡本新悟, 他: Kallmann 症候群の *KAL1* 遺伝子解析と告知ならびに生
涯ケア. 日本遺伝カウンセリング学会誌、26:49-54, 2005
8. 岡本新悟:Kallmann 症候群. 図説神経機能解剖テキスト, 1:21-23,2017
9. 岡本新悟: Kallmann 症候群、CLINICAL NEUROSCIENCE、Vol 39.Nov
5, 616-617, 2021
10. 岡本新悟: クラインフェルター症候群に対する生涯ケアとテストステ
ロン治療. 日本遺伝カウンセリング学会誌、25:75-80, 2004
11. 岡本新悟、他: クラインフェルター症候群. 遺伝子医学、10: 115-122,
2020