

病気の顔貌と容貌（10）：男性性腺機能低下症 （Male hypogonadism or Eunuchoidism）について

佐々木， 悠
Institute of Health Science Kyushu University

熊谷， 秋三
Institute of Health Science Kyushu University

二宮， 寛
Chikushi Hospital Fukuoka University

福島， 武雄
Department of Neurosurgery School of Medicine Fukuoka University

他

<https://doi.org/10.15017/623>

出版情報：健康科学. 16, pp.165-174, 1994-03-15. Institute of Health Science, Kyushu University
バージョン：
権利関係：



病気の顔貌と容貌(10) ——男性性腺機能低下症 (Male hypogonadism or Eunuchoidism) について——

佐々木 悠 熊谷秋三 二宮 寛*
 福島武雄** 上園慶子 川崎 晃 一
 奥村 恂***

Facial and Body Appearances of the Disease(10)
 —— Male Hypogonadism or Eunuchoidism ——

Haruka SASAKI, Shuzo KUMAGAI, Hiroshi NINOMIYA*,
 Takeo FUKUSHIMA**, Keiko UEZONO, Terukazu KAWASAKI,
 Makoto OKUMURA**

Summary

Hypogonadism in the male can be defined as a decrease in either endocrine or spermatogenic function of the testis or both. Its conditions are frequently classified as being either primary or secondary depending upon the site of the defect. Primary hypogonadism associated with abnormality of the testis may be subdivided into two groups, these caused by genetic or developmental defects and those related to acquired conditions. On the other hand, secondary hypogonadism refers to hypogonadism caused by abnormality of hypothalamic-pituitary function. The clinical features will depend on the age at onset, degree of hormone deficiency, coexistence of other pituitary-hormone deficiency, and the nature of the hypothalamic-pituitary lesion.

Key words : Hypogonadism, Testis, Hypothalamic-pituitary function

(Journal Health Science, Kyushu University 16:165-174, 1994)

はじめに

“病気の顔貌と容貌”と題して幾つかの疾患をシリーズで紹介してきたが、何となく気になっていた言葉がある。アメリカの大統領リンカーンが言ったという“男性は40歳を過ぎると、自分の顔に責任をもたなければならない”という言葉である。色々、含蓄のある言葉であり、おそらくヒトの成長に伴う内面的なこ

とをいった言葉であろう。しかし、これらが病気によって影響されるとすれば、我々にとっては如何ともし難いのではないだろうか。内分泌疾患の多くは、患者自身が自ら気付いて症状を訴えることは少ないように思われる。騙し絵のマンガのように一面のみに捕らわれていると、正常と異常との区別が難しいのである。

今回は性腺機能低下、無論、これらは加齢に伴う生理的な現象を紹介するのではなく、特に男性の病気

Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga 816, Japan.

* Chikushi Hospital, Fukuoka University, Chikushinoshi 818, Japan.

** Department of Neurosurgery, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-01, Japan.

***First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-01, Japan.

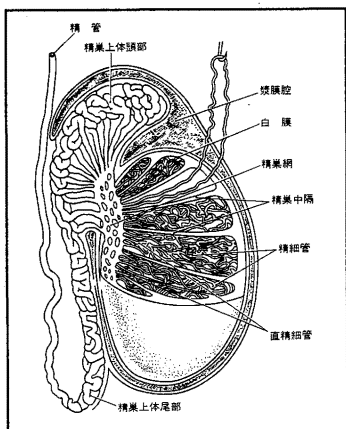


図1：精巣のシェーマ，
Bloom W & Fawcett DW "Textbook of Histology" 1975, Saunders Co.

を取り上げてみたいと思う。

1. 睾丸(精巣)と男性ホルモン代謝について(図1)¹⁾：

男性の性腺は睾丸(精巣)，性器は陰茎，その他に副睾丸，精性嚢，精管，射精管，前立腺などを含む副性器より成り立っている。睾丸は左右一対，陰嚢(scrotum)に包まれる楕円形の球体であり，女性の卵巣に相当し，“精巣(testis)”とも呼ばれる。成熟男性では重量が約20g，容積15-20ml，実質は約250の小葉より成っており，各小葉は数個の精細管(seminiferous tubule)が集まっている(図1)。精巣は胎生期より内分泌機能を開始し，一次性徴の発現に関与，思春期になると更に内分泌活動は著しく活発となり，性器の急激な発育肥大と二次性徴が発現される。さらに精子形成能も完成し，これらの性成熟状態は青壮年期を通じて維持される。精細管では上皮細胞の分裂・分化とともに，精子形成(spermatogenesis)がおこなわれる。一個の睾丸における精細管は，それを引き延ばすと全長250mにも達し，一回の射精によって数億個にも及ぶ精子が放出されることを裏付けている。精細管にはこの他にセルトリ細胞(Sertoli細胞)があり，精子形成に際して栄養を補給する。また精細管と精細管を結んでいる精巣間質のライディヒ細胞(Leydig細胞)からテストステロンが分泌される。

テストステロンは最も強力な男性ホルモン(アンドロゲン)の一つであり，コレステロール類似の基本骨格(C19ステロイド：C3位にケトン基，C17位に水酸基)を有している。アンドロゲンの生合成は精巣の他，副腎皮質

でもおこなわれるが，主なものは男性ホルモン作用が弱いデヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone：DHEA)および硫酸抱合体(DHEA-sulfate)である。最近，このDHEAにも男性ホルモン作用以外にも種々の生理作用(抗動脈硬化，抗糖尿病，抗免疫機能低下作用，抗癌，抗骨粗しょう症作用)があるのではないかと注目されている²⁾。アンドロゲンの主な標的臓器は副性器および体毛の毛根部であるが，テストステロンは還元酵素である5 α -reductaseの作用によってジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone)に変換された後，ホルモン作用を発揮する。一方，脂肪組織，脳に於いてはテストステロンは芳香族化を受けて，エストロゲンに変換される。また血中テストステロンは他稿でも述べたように³⁾，循環血中では97%が性ホルモン結合グロブリン(sex-hormone binding globulin：SHBG)やアルブミンと結合した型で存在し，生理的に活性を示すものは僅か3%の遊離型テストステロンにすぎない^{2),5)}。

さらに精巣の機能は，視床下部・下垂体系の内分泌調節下にあり，10個のアミノ酸からなる decapeptideであるゴナドトロピン放出ホルモン(gonadotropin releasing hormone；GnRH，luteinizing hormone releasing hormone：LH-RH)によって下垂体前葉に作用し性腺刺激ホルモン(黄体化ホルモン：LH，卵胞刺激ホルモン：FSH)の分泌を促進する。LHは間質細胞(Leydig細胞)に作用し，テストステロン合成分泌を高めると同時に，FSHは精細管(Sertoli細胞)に作用し，その機能を亢進させると共に，テストステロンの協力

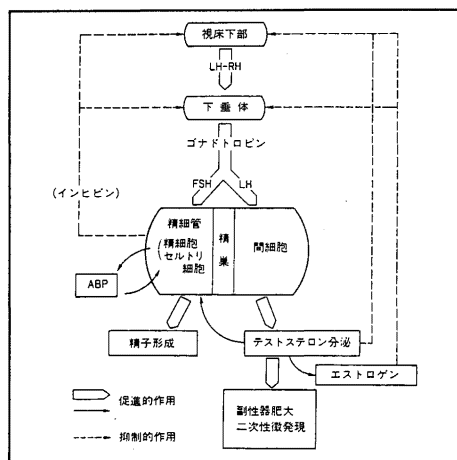


図2：精巣機能の内分泌調節¹⁾
LH：Luteinizing hormone,
ABP：androgen binding protein

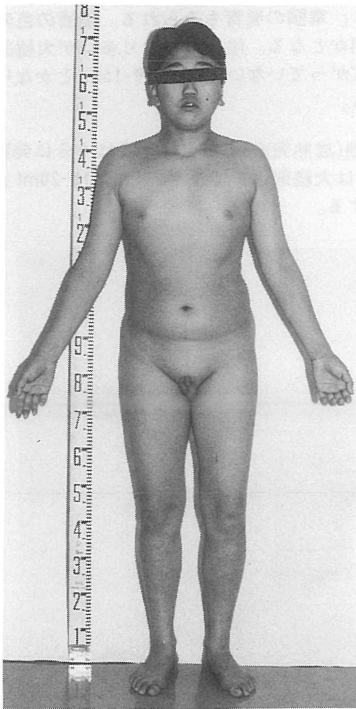


図3：ゴナドトロピン単独欠損症の21才男性，LH-RHの持続注入療法を継続している(自験例)。

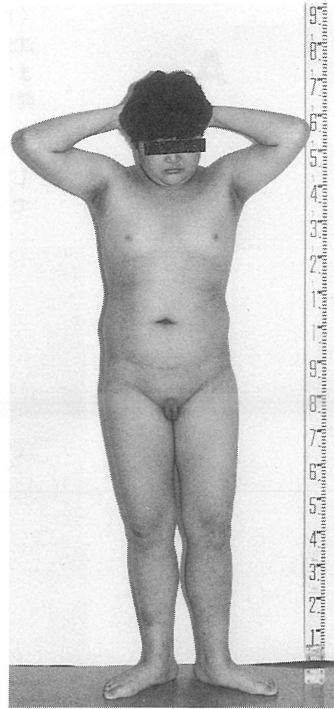


図4：特発性性腺機能低下症の19才男子例，h-CG 3000単位/週3回を受けている(自験例)

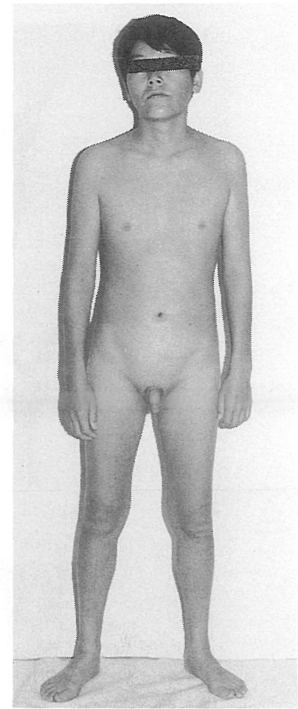


図5：下垂体腺腫による二次性性腺機能低下症の43才男児例(Hardyの手術施行；自験例)

を得て精子形成を促す。一方，FSHの分泌はセルトリ細胞で生成される糖蛋白(インヒビン：Inhibin)によっても抑制を受けている(図2)。

2. 男性性機能低下症(male hypogonadism)の概念と分類：

男性性腺機能低下症(male hypogonadism)は，テストステロンを産生するLeydig細胞の機能低下，または精子形成(造精)能の低下あるいは両者がさまざまな程度で共存した病態(症候群)である⁴⁾。

性成熟に達する以前より(思春期以前)，アンドロゲン分泌が低下すると二次性徴の発現が欠如し，骨端線の閉鎖遅延，幼児様の外陰部，体毛や骨格筋の発育不良，細長型の体型など特有の体型を示すが，これらを古めかしい言葉で類宦官症(eunuchoidism；sexual infantilism)と呼んでいる。宦官とは，人工的な去勢によって睾丸を切り取られた男子のことであり，ギリシャ，ローマ，中国・周の時代には制度として存在，王侯貴族の寵愛を受けた人達のことである。一般に，本症は性の成熟過程のうち睾丸(精巣)自体に一次的原因がある原発性性腺機能低下症(高ゴナドトロピン)と，上位性中枢である間脳，視床下部・下垂体に障害があり，

表 1

原発性精巣機能低下症	
1. KLINEFELTER 症候群	5. 緊張性筋萎縮症
2. XX male	6. KARTAGENER 症候群
3. 無精巣症	7. 後天性精巣損傷
4. SERTOLI-cell only 症候群	8. 男子不妊症

二次的に精巣機能低下が起こる続発性性腺機能低下(低ゴナドトロピン性)に大別される(表1, 2)。更に，アンドロゲン受容体障害によって起こる性腺機能低下症，即ち睾丸女性化症候群なども含めることもある。

3. 臨床徴候・症状と評価について(図3, 4, 5)：

臨床的所見はその疾患の発症が，性成熟以前に起こったか，それ以後に起こったかによって大きく相違する。一般に性機能の低下の有無については二次性徴の程度や音声の高低，睾丸の触診所見などによって見当をつけることが可能である⁷⁾。しかし，患者自身は性欲の減退，インポテンスなど人知れず悩んでいることその他，思春期以後に発症した場合，結婚後にはじめて男性不妊症として発見されることも少なくなく，その程

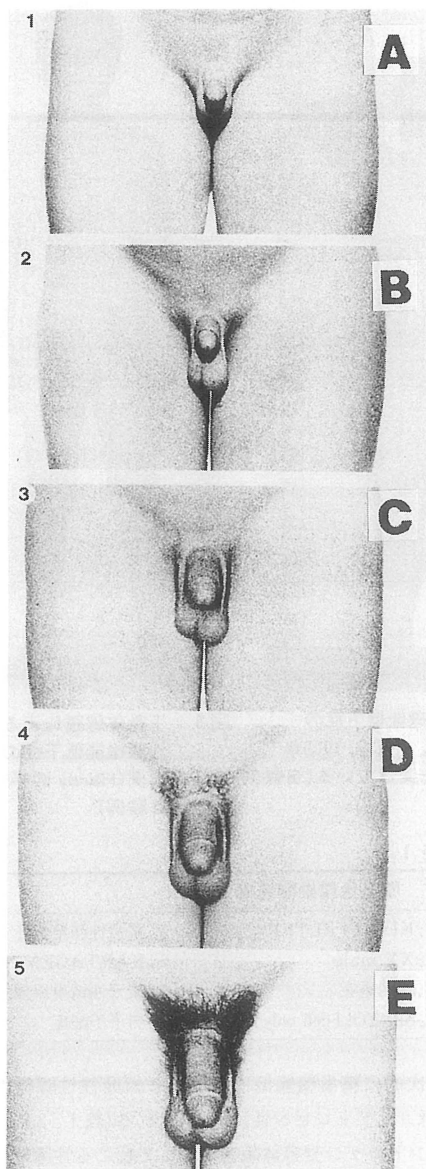


図6：男子外性器の性成熟度の表現方法(Tanner分類)

1. 第Ⅰ期(思春期前)：陰茎，陰囊，睾丸は幼稚で，陰毛はない。
2. 第Ⅱ期(二次性徴出現)：陰茎はやや大きくなりかけ，陰囊は大きくなって赤味を帯びる。睾丸は明らかに発育開始がみられ，4mlを越える。柔らかく，細い陰毛がまばらにみられる。
3. 第Ⅲ期：陰囊はさらに肥大し，色素沈着もやや認められる。睾丸は6-10mlとなり，硬さを増して，カールした陰毛が増加する。
4. 第Ⅳ期(成熟は完成に近い)：陰茎は長く，太

く肥大し，亀頭の発育もみられる。陰囊の色素沈着は明かとなる。陰毛はかなり多いが大腿部までは広がっていない。睾丸は10-15mlとかなり発育する。

5. 第Ⅴ期(成熟完成)：陰茎，陰囊は十分に発育し，陰毛は大腿部にまで及ぶ。睾丸は15-20mlまで発育する。



図7：倭小陰茎(Micropenis)，20才男児(自験例)

度は症例によってまちまである)。症状の多くはテストステロンの欠乏に由来するが，これらはいずれも年齢を考慮した身体所見とを対比して判断する必要がある⁵⁾。一般にテストステロンが欠乏すると骨端線の閉鎖が遅れ，むしろ身長は18歳を過ぎても伸び続ける。即ち，手指長(arm span)は身長に比し，長く(四肢過長)，脂肪分布も女性型を示すことが多い。したがって，体型は筋骨たくましく“男らしい”と表現されるような体形ではなく，子供の状態のままに身長が伸びた，特有の体格が認められる(類宦官体型)^{1),4)}。また，皮膚はつるんとして，女性様で細まやかであり，陰毛，腋毛，髭は少なく，頭髪も細かく，つややかである。また，喉頭の突出(のど仏；Adam's apple)を欠如し，声変わりがないまま(高声音)，時には女性化乳房も認められる。

性器の発育状態には個人差を認めることは周知のことであるが，臨床的には陰茎の大きさ，恥毛の発毛状態などを指標にして，Tannerの分類を用いて表現している(図6)¹⁵⁾。一般には思春期年齢は11-14歳頃に開始，遅くとも19-21歳頃までには，性的成人期に達する。倭小陰茎(micropenis)とは，陰茎が小さく勃起時にも5 cm以下，睾丸の長径が3 cm以下で，硬度も軟

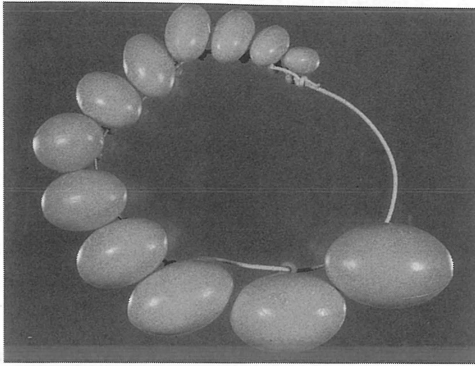


図8：ブラダー睾丸計測計
睾丸の大きさはオーキドメーターで測定する。
種々のサイズの睾丸模型と陰嚢皮膚上から触知
する睾丸とを比較し、睾丸の容積を推定(成人下
限15ml)

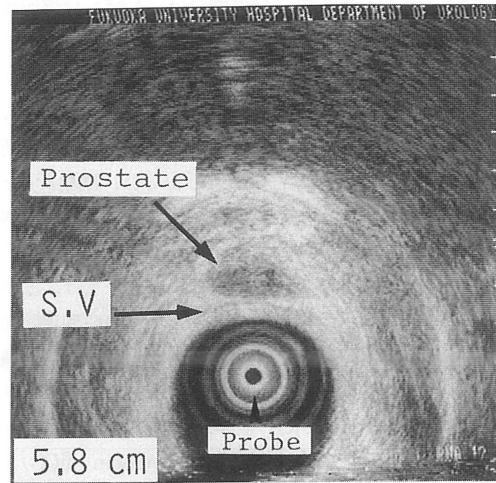


図9：経直腸超音波による前立腺、精嚢の萎縮を証明
する(自験例)

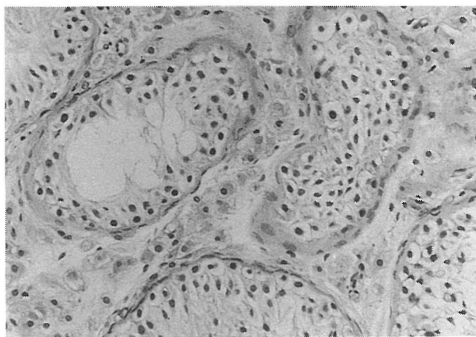
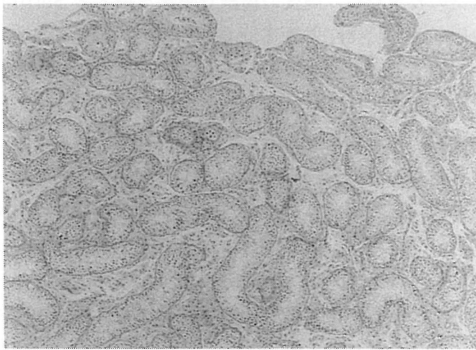


図10：Reifenstein 症候群の睾丸生検像(自験例)

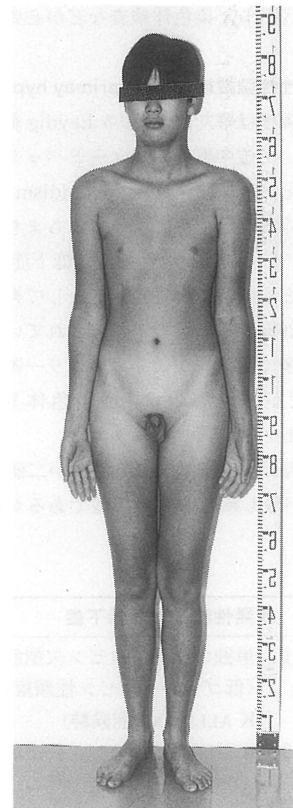


図11：Klinefelter 症候群の19才男児例(自験例)

らかに、同時に前立腺や精嚢の発育も悪いことをいう(図7)。また、新生児、幼児期では、しばしば停留睾丸や尿道下裂を合併する。LH欠如の場合、睾丸は極めて小さいが、一方、FSHの欠如では、時に健常者の下限の大きさを示すことが少なくない。したがって、LH、FSHの分泌障害の程度によって若干異なった所見が認められる。通常、客観的な指標としては、精巣計(orchidometer; 図8)を用い、精巣モデルと比較して、睾丸容積を測定している。

診断のために必要な性腺系機能検査としては、血中テストステロン、特に遊離テストステロンの測定、血中ゴナドトロピン(LH、FSH)、尿中17-KSの測定、負荷試験としては、下垂体刺激ホルモン(LH、FSH)分泌能をみる LH-RH(GnRH)試験、ヒト絨毛上皮性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin; hCG)が有する LH作用を利用しての睾丸間質細胞(Leydig細胞)のテストステロン分泌予備能をみる hCG試験が重要である。その他、下垂体前葉ホルモンの分泌能検査(TRH・CRF・GRF試験)に加え、骨年齢測定、神経放射線画像検査(CT、MRI、直腸超音波(図9)の他、睾丸生検(図10)、染色体検査などが必要である。

4. 原発性性腺機能低下症(primary hypogonadism):

原発性障害は睾丸自体、即ち Leydig細胞の発育に障害があり、上位中枢へのフィードバックが不十分のため高ゴナドトロピン性の eunuchoidismの型を呈する。その障害の程度は症例によってまちまちであり、続発性(低ゴナドトロピン性)性腺機能低下症と比較すると、軽症なことも多く、男性不妊症として発見され、無精子症の約20%が原発性であるとされている。表2に示すごとく多くの疾患がこのカテゴリーに属するが、なかでも頻度が高いものは、性染色体異常に基づく Klinefelter症候群であろう。

Klinefelter症候群はX染色体が二個以上存在し、47XXYが最も頻度の高い核型であるが、その他に48

XXYY、47XXY/46XYなど種々のモザイク型が存在する。主な臨床所見としては、陰茎の発育は比較的保たれているが、睾丸自体は小さく、硬く、索状に触診される。身長は低いものから、むしろ長身を呈する症例も存在する(図11)。また、30%近くに女性化乳房が認められる。時に知能の低下例も存在する。血中の LH、FSHの基礎値は著しい高値を示し、GnRH負荷試験に対しても高反応である。しかし、LHに比較し、FSHの方が高値を示すことが少なくない。これらの現象はゴナドトロピンに対する Leydig細胞の感受性低下が存在し、テストステロン生合成も悪く、造精能が低下しているためと考えられる。睾丸生検でも Leydig細胞は、明らかに肥大化(過形成)を示し、一方、精細管は基底膜の硝子化、胚細胞の低形成が認められている。血中テストステロン値の多くは低値ではあるが、なかには正常下限を示す例もあり、注意が必要である。当然のことながら、hCG負荷に対して血中テストステロンは低・無反応を示す。

その他、各種遺伝性疾患の系統的症状の部分症としての原発性精巣機能不全や染色体異常を伴い、Sertoli細胞のみを認め、高度の精細管障害を呈する Sertoli-cell-only症候群、男性 Turner症候群(図12: Noonan症候群; Turner症候群と類似の症状、染色体核型: 46XX, 46XY)¹⁰⁾などの他、種々の後天的原因による精巣障害が含まれる。なかでも X線照射後、ムンプスによる精巣炎、精上皮腫(seminoma)などの睾丸腫瘍なども重要であろう。また、最近では“自己免疫性精巣機能不全”の概念も提唱され、自己免疫性多発性内分泌機能不全(autoimmune polyglandular failure)としての性腺機能低下や自己免疫性甲状腺炎を合併する症例なども注目されている¹¹⁾。

5. 続発性性腺機能低下症(secondary hypogonadism):

視床下部・下垂体系に障害があり、ゴナドトロピン

表 2

続発性精巣機能低下症

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1. 単独ゴナドトロピン欠損症(完全型)
(低ゴナドトロピン性類宦官症,
K ALLMANN症候群) | 3. PRADER-WILLI症候群 |
| 2. 単独ゴナドトロピン欠損症(不完全型)
①単独 LH欠損症
(fertile eunuch)
②単独 FSH欠損症 | 4. 下垂体機能低下症
(多種下垂体ホルモン欠損症) |
| | 5. 内分泌疾患、代謝性疾患に伴う続発性精巣機能低下症 |
| | 6. プロラクチン産性腫瘍 |
| | 7. 特発性思春期遅発症 |

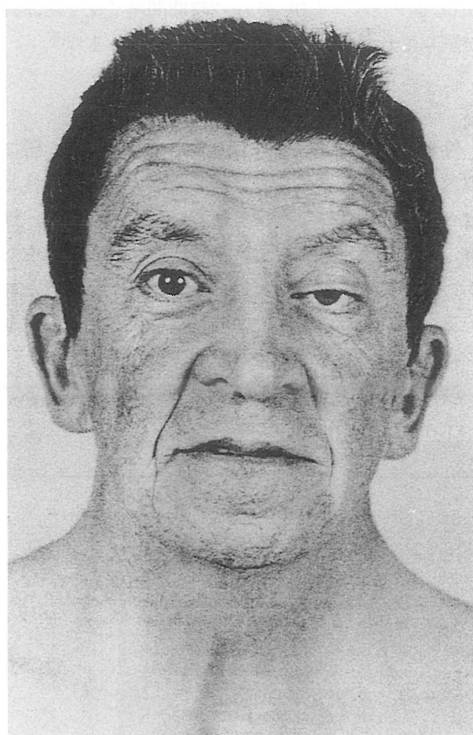


図12 : Noonan 症候群 : 眼瞼下垂と頸状頸に注意。
(Bolton MR : Ann Intern Med, 80 : 626, 1974より)

遊離ホルモン (LH-RH, GnRH) あるいは LH, FSH 分泌の低下に基因する精巣機能低下症を言う。著しいゴナドトロピン低値を特徴とし (hypogonadotropic hypogonadism), 類宦官症体型と高度の性成熟障害を呈する。ゴナドトロピン単独欠損症がその代表であるが, 他の主な疾患を表2に示した。なかでも視床下部の先天的な障害によって起こり, しばしば嗅覚障害を伴う Kallmann 症候群は本症の一例として有名である。本症候群は Kallmann (Amer. J. Ment. Defic., 48 : 203, 1944) が最初伴性劣性遺伝を示す家系を報告, 遺伝性の疾患とされた。その後, 常染色体性劣性あるいは常染色体優勢遺伝の形式を示す例も見出され, その遺伝形式は多様であることが判明した。また, 最近, X 染色体短腕22.3 (Xp 22.3) 領域に本症候群の関連遺伝子が同定され (図13), この遺伝子の欠失を認める例も報告されて注目されている (1992年)¹⁰⁾。

性腺機能低下症と嗅覚障害に加えて, 停留睾丸, 片側性無腎症, 馬蹄腎, 口唇口蓋裂, 色素異常, 眼振や

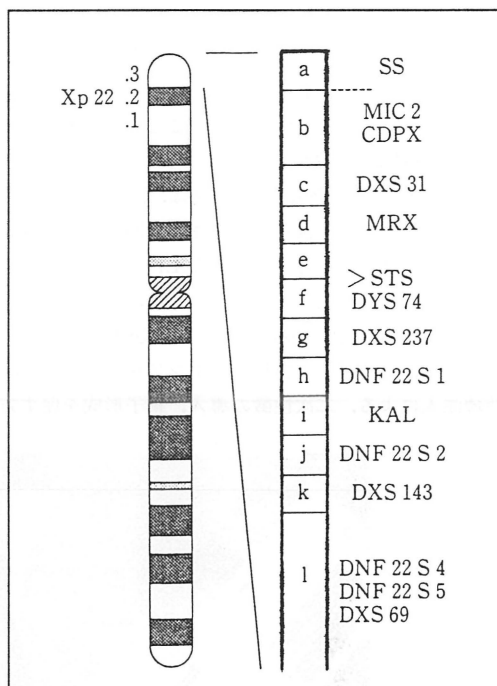


図13 : X 染色体短腕22 (Xp22) 領域の遺伝子シェーマ
SS : Short stature,
CDPX : X-linked chondrodysplasia punctata, MRX : X-linked nonspecific mental retardation,
STS : steroid sulphatase,
KAL : Kallmann's syndrome

感音性難聴などの神経学的異常, 手指奇形, 心血管系異常, 魚鱗症などの合併すること知られている。しかし, 一方ではゴナドトロピン単独欠損症例の約半数近くに嗅覚障害を伴わない例もあり¹¹⁾, 本症との鑑別が困難な例も存在する。また, 画像診断にて器質的障害が明らかではなく, 特発性のゴナドトロピン性性腺機能低下症としか表現し得ない様な症例も少なくない (図4)。他に Prader-Willi 症候群 (類宦官症, 筋力低下 : hypotonia, 肥満 : obesity, 色盲, 知能低下 : hypomentia), Laurence-Moon-Biedl 症候群, Fröhlich 症候群などがあり, これらは性成熟低下と共に, 特有の体型を示す遺伝性肥満症を伴うことが特徴である。また, 著者らが比較的多く経験する例は, 視床下部および下垂体のあるいは頭蓋内手術後, 放射線照射後, あるいは炎症, 腫瘍など, 後天的な原因に基因する例であろう。したがって, 汎下垂体機能低下症 (panhypopituitarism) の部分症としての本症は重要と考えら

れる(図5)。

続発性の診断に際しては、器質的疾患を除外するために頭部CT, MRIを施行することは必須である⁹⁾、血中テストステロンは低値を示すことは言うまでもないが、GnRH 負荷に対しても LH/FSH は共に低反応である。視床下部に問題のある場合は、GnRH の連続注射によって明らかに改善が観察され、20分間の間隔で血中 LH の測定すると多くの例で LH パルス分泌が欠如していることが知られている。したがって、最近では、このような症例の治療に対しては GnRH の生理的分泌リズムを考慮し、自動注入ポンプを用いて間欠的持続注入による、二次性徴の導入、精子形成を促す方

法(ヒポクライン：10-20 μ g/2時間間隔で皮下注、図14)が試みられ、長期の成績も集積されている^{14,16)}。

おわりに

性腺機能低下といっても先天性のものから、種々の原因による後天性のものが幅広く存在する。女性と異なり、月経周期のような現象のない男性の場合、無自覚、かつ緩徐に進行する。比較的稀な疾患であるためか、毎日接している家族でさえ気づかずに放置されている人も少なくない。性の問題はすぐに命に拘るものではないが、ヒトの存在感とも深く関連しており、早い時期での発見と適切な治療が必要と考えられる。

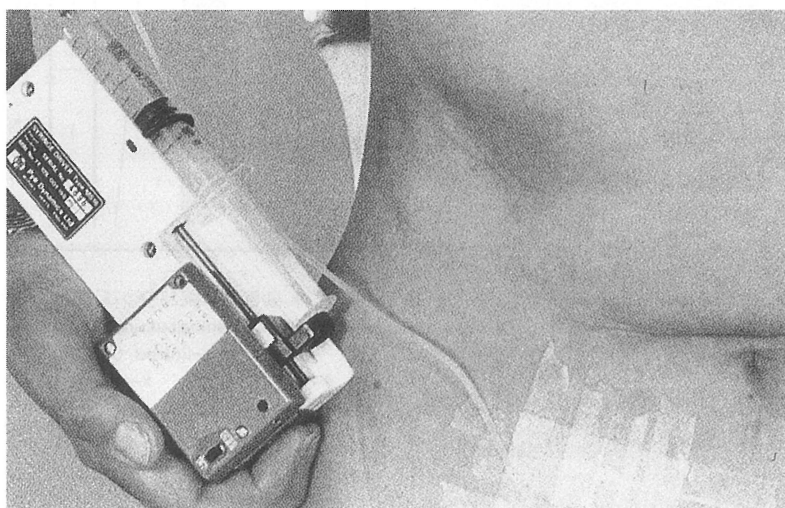


図14：LH-RH 持続注入器(Infusion pump)

文 献

- 1) 徳江章彦：男性性腺疾患，内分泌代謝学，斉藤寿一，山下亀次郎編，中外医学社，東京，1991，pp. 313-331.
- 2) 名和田 新，土師正文，柳瀬敏彦：副腎性性ステロイド，内分泌学の進歩10，富士ホルモカンファレンス記録，東京，1993，pp. 227-235.
- 3) 佐々木 悠，熊谷秋三，原文彦，上園慶子，川崎晃一，奥村 恂：病気の顔容貌と容貌(9)——男性多毛症(Hirsutism)について——，健康科学，15：161-168，1993.
- 4) 志田圭三，伊藤善一：男性性腺機能不全，ホルモンと臨床，22：244-248，1991.
- 5) 大島博幸，東 四雄：男子における性ステロイド生合成と代謝，ホルモンと臨床，34(増刊)：65-71，1986.
- 6) 岩動孝一郎：男性性腺機能低下の診断と治療，Medical Practice，9：967-972，1992.
- 7) Nielsen C. T., Skakkebek, N. S., Richardson, D. W., Darling, J. A. B., Hunter, W. M., Jorgensen, M., Nielsen, A., Ingerslev, O., Keiding, N. and Muller, J.: Onset of release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62：532-535，1986.
- 8) 福谷恵子，篠原 充，養和田 滋，原 慎，鈴木明，岩動孝一郎，新島端夫他：睾丸機能不全症の診断と治療。日泌尿会誌，78：50-59，1987.
- 9) Schwankhaus, J. D., Currie, J., Jaffe, M. J., Rose S. R. and Sherins R. J.: Neurologic findings in men with isolated hypogonadotropic

- hypogonadism. *Neurology*, 39 : 223-226, 1989.
- 10) Bick, D. Franco, B., Sherins, R. J., Heye, B., Pike, L., Crawford, J., Maddalens, A., Incerti, B., Pragliola, A., Metinger, T. and Ballabio, A. : Brief report : Intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *New Engl. J. Med.*, 326 : 1752-1755, 1992.
- 11) Wortsman, J., Moses, H. W. and Dufau, M. L. : Increased incidence of thyroid disease among men with hypergonadotropic hypogonadism. *Amer. J. Med.*, 80 : 1055-1059, 1986.
- 12) Klingmuller, D., Dewes, W., Krahe, T., Brecht, G., and Schweiker, H. : Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallman's syndrome). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65 : 581-584, 1987.
- 13) Whitcomb, R. W. and Crowley, Jr. W. F. : Clinical Review 4 : Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 70 : 3-7, 1990.
- 14) 中井義勝 : ゴナドトロピン単独欠損症, 治療, 74 : 1619-1626, 1992.
- 15) Marshall, W. A. and Tanner, J. M. : Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Disease Child.* 45 : 13-23, 1970.
- 16) Bolton, M. R., Pugh, D. M., Mattioli, L. F., Dunn, M. I. and Schimke, R. N. : The Noonan syndrome : A family study. *Ann. Intern. Med.*, 80 : 626-629, 1974.