ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き

（平成22年度改訂）

ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き

Ⅰ． 主症候

1. 二次性徴の欠如 (男子15歳以上、女子13歳以上) または二次性徴の進行停止
2. 月経異常 (無月経、無排卵周期症、稀発月経など)
3. 性欲低下、インポテンス、不妊
4. 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
5. 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症 (Kallmann症候群)を伴うことがある。

Ⅱ． 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン (LH、FSH) は高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験 (LHRH、clomiphene、estrogen負荷など)に対して、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、GnRH(LHRH)の1回または連続投与で 正常反応を示すことがある。
3. 血中、尿中性ステロイドホルモン(estrogen、progesterone、testosteroneなど)の低値
4. ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

Ⅲ． 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性食欲不振症を除く。

［診断の基準］

確実例　：Ⅰの１項目以上とⅡの全項目を満たす。

ゴナドトロピン分泌低下症治療の手引き

男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

Ⅰ． 治療の基本

治療の目的は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得である。二次性徴の発現・成熟は性ステロイド補償療法で可能である。妊孕性獲得のための絶対確実な方法は確立していない。妊孕性の獲得のためには、GnRH(LHRH)間欠皮下注療法またはhCG-hMG(FSH)療法を行う。GnRH(LHRH)療法は視床下部性性ゴナドトロピン分泌低下症に有効である。視床下部性床下部性ゴナドトロピン分泌低下症においても、下垂体が二次

性の廃用性萎縮に陥っている場合や、治療経過中に反応性が低下する場合には有効ではない。治療手技もやや煩雑である。精子形成のために一番期待される方法は、hCG-hMG (FSH)療法である。

二次性徴の早期発現には、テストステロン補償療法が効果的である。一般的には、まずテストステロン投与によって二次性徴を発現・成熟させ、挙児の希望がある時にhCG-hMG (FSH)療法に切り替える。

Ⅱ. 治療の実際

1. テストステロン療法

小児期からの治療は下記の順序で進める。

1) エナント酸テストステロン（デポ剤）
   50～75mg/回を４週間毎に筋注する。６ヶ月～１年続ける。
2) エナント酸テストステロン（デポ剤）
   100～125mg/回を３～４週間毎に筋注する。数年間続ける。
3) 成人量エナント酸テストステロン（デポ剤）
   125mg/回を２～３週毎に筋注または250mg/回を３～４週毎に筋注する。

2. hCG-hMG (FSH) 療法

下記の1) 、2)を併用する。小児期からの初期治療は、より少量で開始してもよい。

1) hCG製剤：1,500-3,000単位/回、週２回筋注する。
2) hMG製剤：75-150単位/回、週 2回筋注する。
   または、遺伝子組み換え型FSH製剤：75-150単位/回、週２回皮下注射する。

3. GnRH(LHRH)間欠皮下注療法

GnRH(LHRH)製剤1回10~20μgを自動間欠注入ポンプを用いて90~120分間隔で皮下注射する。

hCG-hMG療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値は300ng/dlを越える。血清テストステロンの反応を基にしてゴナトロピン(hCG)投与量を増減する(最高5,000単位/回)。hMG(FSH)製剤は通常75単位で開始する。３年の治療期間で、75%の症例に精子形成が認められる。テストステロンが上昇しても精子形成がない時は、150単位まで増やす。それでも効果がない時は、投与回数を週３回まで増やす。

Ⅲ. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時 (男子は平均11.5歳)にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン療法、hCG-hMG療法などの性腺ホルモン補充療法は、一般的に急速な二次性徴の成熟を促す。性腺ホルモン補充療法により一過性に成長促進効果が得られるが、骨端線を閉鎖させるので一定期間後には成長は停止する。性腺補充療法を開始してから成長が停止するまでどれだけ伸びるかは、性腺ホルモン補充療法の開始時の骨年齢による。男子

で骨年齢13.7〜14歳頃に性腺ホルモン補充療法開始すると、最終身長到達までに5〜6cmの伸びが期待できる。

成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療

成人女性のゴナドトロピン分泌低下症の治療に際しては、患者の挙児希望の有無と疾患の重症度を十分検索し、その結果に基づいて適切な治療法を選択すべきである。無月経の重症度の診断では、まずゲスターゲンテストを行い、消退出血が認められたら第1度無月経、出血が認められずかつエストロゲン-ゲスターゲンテストで初めて出血陽性なら第2度無月経と診断する。エストロゲン-ゲスターゲンテストで出血が認められなければ子宮性無月経であり本疾患と区別する。

Ⅰ. 挙児希望がない場合

挙児希望がない例では排卵誘発を図る必要はない。性ステロイドホルモンの補充が治療の中心になる。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、黄体ホルモン剤のみを投与する (ホルムストローム療法)。第2度無月経ではエストロゲン剤およびプロゲストーゲン剤を併用投与する (カウフマン療法)。月経不順に対する性ホルモン剤による補充療法は、排卵を起こさないが、若年者では性器や乳房の発育を促し、高年者では子宮内膜増殖症の予防や骨量の維持などの効果がある。周期的な子宮出血があるので精神的にも好影響がある。

1. ホルムストローム療法

月経周期の後半期に5〜10日程度、プロゲストーゲン製剤を2〜10mg/日経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

2. カウフマン療法

月経周期の前半期 (10日間程度)、エストロゲン製剤 (0.625〜1.25mg/日)のみを経口投与し、引き続き後半期 (11日間程度) にエストロゲン剤に加えてプロゲストーゲン剤を2〜10mg/日程度併用経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

Ⅱ. 挙児希望がある場合

挙児希望がある場合は、妊娠を図るために排卵誘発を行う。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、まずクロミフェン療法を行う。第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行うのが一般的である。

1. クロミフェン療法

クロミフェンは月経周期や消退出血の5日目から50〜200mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後7日前後に起こることが多い。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常を対象とした場合、クロミフェンによる排卵率は60〜70%程度、妊娠率は20〜25%である。クロミフェンを単独で使用しても妊

娠が成立しない症例ではゴナドトロピン療法に切り替える。

2. ゴナドトロピン療法

ゴナドトロピン療法は中枢性排卵障害に対して最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) などの発生頻度が高いので、細心の注意が必要である。最近は排卵誘発に際して、卵巣過剰刺激症候群を引き起こす可能性が考えられる場合は治療を中断する方向にある。

消退出血あるいは月経周期の4〜6日目からhMG製剤（遺伝子組み換え型FSH製剤を含むFSH製剤）を1日50〜225単位、連日皮下または筋肉内注射する。卵胞が成熟したらhCGを5,000〜10,000単位投与して排卵を誘起する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。投与中は卵胞発育モニタリングを実施して卵胞成熟の判定を行い、hCG投与の時期を決定する。ゴナドトロピン療法では黄体機能不全の頻度が高いので、hCGにより排卵を誘起後、高温相の初期からOHSSに注意してhCG 3,000〜5,000単位を2〜3日間隔で、2〜3回投与して黄体刺激を行う。排卵率60〜80%、妊娠率20〜30%、OHSS発生率20〜30%、多胎率20%、流産率15〜20%とされる。

ゴナドトロピン療法では通常同一量を連日投与するのが一般的であるが、副作用軽減を目的として1) 隔日投与、2) 漸減投与法 、3) 少量長期投与法、4) 律動投与法などの方法が試みられる。ゴナドトロピン療法に他剤を組み合わせることによって、ゴナドトロピン療法の効果を増強したり、副作用の軽減を図る投与法が考案されている。hMGの代わりに遺伝子組み替えFSH製剤が治験中である。

3. GnRH(LHRH)間欠投与法

合成のGnRH(LHRH)製剤をミニポンプを用いて1〜2時間毎に間欠的に皮下投与する。下垂体機能が正常な視床下部性無排卵症に用いる。下垂体-卵巣系のフィードバック機構が働くので、ゴナドトロピンの分泌が自然に近く、殆どの場合に単一卵胞発育が起こる。多発排卵による副作用は少ないが、治療期間が長くなること、排卵率が低いことが問題点である。

4. 特殊例に対する排卵誘発法の注意点

各種の原因で高PRL血症がある場合、低ゴナドトロピン状態となり、排卵が抑制される。この場合、麦角アルカロイド誘導体であるブロモクリプチンやテルグリド、カルベゴリンは、ドパミンのD2受容体を刺激することにより、下垂体PRLの分泌を特異的かつ長時間にわたり抑制するので、高PRL血症患者にこれらを投与すると、血中PRL値の低下に伴い、排卵性周期が回復する。

＊ 2011 年 3 月 31 日改訂