諸種の睾丸障害に関する研究

第1篇 実験的睾丸障害について

鹿児島大学医学部皮膚泌尿器科教室 助手 齋藤 宗吾
(主任: 岡元健一郎教授)

STUDIES IN VARIOUS DAMAGES ON THE TESTICLE

Sōgo Saitō

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Dr. K. Okamoto)

REPORT I: EXPERIMENTAL DAMAGES ON THE TESTICLE

I made the present experiment in order to learn the various phases of testicular damages and the functional changes caused by the damages.

1) The methods chosen for stimulating the testicle were...a) as physical stimuli, high temperature (by the electric iron, ultra short waves), low temperature (by dry ice), isotope (P^{32} , Co^{60}), vasectomy, ischemia by ligation of blood vessels in spermatic cord...b) as chemical stimulants, maleic hydrazide, Trimeresurus venom...c) as hormonal stimulants, androgen, estrogen, bisteron, progesterone...d) as an allergic impediment to the testicle, Freund's adjuvants method.

2) In animal experiments, male adult guinea pigs were used, examining body weight, testicular weight, histological finding and also measuring the weight of accessory sexual glands, fructose of seminal vesicle secretion and acid phosphatase of prostate tissue, as an indicator of functional changes with histological investigation.

3) Among physical stimuli, ischemia, high and low temperature, isotope application caused prompt and severe impediments to testicle. Although the extent of damages depended upon the stimulating intensity and duration, in severer cases, necrosis was caused, Leydig cell as well as intratubular elements degenerating, while in milder cases, the chief damage observable was on intratubular elements only.

In the accessory sexual glands, the changes did not take place in a short time, but P^{32} application brought about functional decline in a comparatively short time, which fact may partly be attributed to the direct action of P^{32} . In the case of vasectomy and temperature stimulus the inhibiting effect on the accessory glands was not produced even after a comparatively long time.

4) Trimeresurus venom which was poured directly into deferent duct seemed to act as poison to the blood vessel and cell, so that the damage on interstitial tissue as well as tubular elements was a characteristic result, accompanying hemorrhage, liquiating deterioration.

In the case of maleic hydrazide, the damage was observed chiefly on intratubular elements, only a little on Leydig cell, none on accessory sexual glands.

5) Testicular damage by steroid hormones was characteristic. The decrease of testicular weight and atrophy of seminiferous tubule after the treatment of a certain dosis of androgen and estrogen were remarkable, with corresponding changes in testicular tissue. Basement membrane thickened, Leydig and Sertoli cell lipid increased, while accessory sexual glands were remarkably inhibited by estrogen. Bisteron and progenin both exerted the effect similar to androgen on the testicle.

6) Singular, too, was the allergic damage on the testicle by Freund's adjuvants method. Its impediment was found only on tubular elements, Leydig cell showing no change, and so no change on accessory sexual glands either.

7) There was a remarkable difference between the resistance against stimulus of tubular

elements and that of Leydig cell, the former being more sensitive, especially germ cell which was advanced in differentiation was labile.

8) In the present experiment, I could name many factors causative of sterility, their reaction being of great variety in quality and quantity.

9) Although the administration of estrogen caused a remarkable inhibition on accessory glands, it was of interest to know that various physico-chemical stimuli and allergic stimulus as well as androgen caused little impediment on hormonal secretion and accessory sexual glands, in spite of the fact that they brought about testicular damage.

REPORT II: DAMAGES ON TESTICULAR TISSUE IN SEVERAL UROGENITAL DISEASES

With the object of contrasting with the experiment on testicular damages described in Report 1, I made the histological investigation on testicular changes in several kinds of urogenital diseases which we clinically meet with frequently.

1) Clinical materials investigated were 7 disease groups (total cases were 43)---prostatic cancer, prostatic hypertrophy, tuberculosis of epididymis, tuberculosis of spermatic cord, hydrocele, spermatocele, sterility-testicular biopsy being applied to all of them.

2) In the case of prostatic cancer, many testicles showed thickening of basement membrane, weakening of spermatogenesis and increase of the number of Leydig cells and of lipid; and interstitial tissue also showed the thickening of blood vessels, fibrination and hyaline degeneration

3) The effect of hormone administration was remarkable in the case of Suron. The atrophy of seminiferous tubules, the increase of Leydig cell lipid, especially that of Sertoli cell lipid were noticed. On the other hand, the influence of Honvan and Castan-Kowa on the testicle was very slight.

4) In the case of prostatic hypertrophy, testicular impediment was similar to that of cancer, a little slighter in general.

5) In the case of tuberculosis of epididymis and spermatic cord, histological change was diverse with the condition of disease, from nearly normal finding to severe testicular destruction and in considerably many cases the arrest on spermatogenesis was found, round cells infiltration in the interstitial tissue being characteristic.

6) In the case of spermatocele, which is a rather rare disease, a moderate impediment was observed in 1 case out of 3.

7) Hydrocele, which includes filariasis, is the disease that is met with frequently. This disease often causes a strong compressive impediment, according to the extent of hydropsy and its duration. In 2 cases out of 4, intense disturbance of spermatogenesis and fibrosis of interstitial tissue were found.

8) In the sterile group, all the other 6 cases, excepting one, showed various degrees of spermatogenic arrest. The change of Leydig cell is rare as a rule, but out of 2 cases complaining of impotence one showed the diminution of Leydig cell.

9) I could recognize that in the diseases of accessory sexual glands, intrascrotal diseases and the sterility, surprisingly many cases of testicular tissue impediment were found, even when they showed an apparently normal condition of testicle.

I think that this fact demands our consideration, though the extent of damage may be various.

第1章 緒言

睾丸は男性々機能の中樞をなすもので、これの障害には臨床的に先天性、後天性の種々のものがみられる。障害因子としては、間脳下垂体系の上位障害をはじめとして、温度、感染、血管損傷、ラジウム、X線、アイソトープ、精管結紮、圧迫刺激等の物理的要因、ニトロフラン、マレイン酸、フマル酸、コーチゾン、ナイトロミ

ン、カドミウム等の化学薬剤、その他、諸種性ホルモン、Freund 等の Adjuvants 法等、実験的に多数の因子が知られている。斯様に睾丸に影響を及ぼす因子は種々雑多で、臨床的にはこのほか先天的要因、その他種々の全身性疾患並に局所性疾患などが含まれ 睾丸障害は質的乃至量的な種々相を示現する。而して各々の障害のメカニズムを解明し系統的に分類することは困難であ

る。

周知の如く睪丸は細精管と間質組織の2要素からなり、それぞれ精子形成と男性ホルモン分泌の機能をいっている。従つて睪丸機能の状態は、この2つの面より検討されねばならない。male sterilityの臨床において男性ホルモンは正常に分泌されているに拘らず、睪丸生検で著しい精子形成障害を示す例は可成り多い。

著者は物理的、化学的、ホルモン投與、アレルギー性障害として Freund の Adjuvants 法などによる諸種の刺激を加え、単純な睪丸障害を動物につくつてみた。而して惹起された睪丸障害の種々相を形態的、組織化学的に観察し、併せて副性器の形態的、組織的变化とともにその機能標示として、前立腺組織酸フォスファターゼ、精嚢分泌物果糖の定量を行い、睪丸障害と Sterility と男性ホルモン分泌、副性器抑制の関係から各障害の特徴をつかむべく観察したので報告する。

第2章 実験材料及び方法

動物は主として雄性成熟海狗を使用し、一部の実験で家兎を用いた。使用動物はすべてエーテル麻酔のもとに致死せしめ、直ちに睪丸、副睪丸、前立腺、精嚢を剔出し秤量後夫々10%ホルマリン、カルノア氏液に固定し組織検査に供した。染色はパラフィン包埋によりヘマトキシリン・エオジン重染色、マロリー染色、ゴールドナー氏変法、ピロニン・メチルグリーン染色を施し、特に睪丸では凍結切片により脂肪染色(スダンⅢ、スダン黒)を行い観察した。前立腺組織酸性フォスファターゼは King の方法、精嚢分泌物果糖は Mann の方法で測定した。

酸性フォスファターゼ測定法：剔出前立腺の一部を組織検査に供して残部組織の20倍ホモゲネートを作り試料とした。

試薬

1. pH, 4.9 Buffer : クエン酸2.10gを蒸留水に溶解し、1N-NaOH 188ccを加えて500ccとする。このpHを1N-NaOH 又は1N-HClを用いて補正する。chloroformの1滴を加え、氷室に保存する。

2. 基質 : M/100 disodium phenyl phosphate 溶液, disodium-phenyl phosphate 2.18gを水を加えて1lとする。

この溶液は一度煮沸して夾雑物を不活性化した後急冷し、少量の chloroform を加える。

3. phenol 標準液 (stock standard). 1.0mg/cc : 純結晶状 phenol 1gを0.1N-HClを用いて、1lとする。

4. phenol 標準液 (working standard). 0.001mg/cc : 上記 stock standard を蒸留水で100倍にする。

2~3滴の chloroform を加えれば安定となる。

5. N/2-NaOH : pH調整用。

6. M/2-NaHCO₃ : NaHCO₃ 4.2gを水で100ccとする。

7. 4-amino-antipyrine (A.A.P.) 0.6%溶液 : A.A.P. 0.6gを水に溶解して100ccとする。

8. 赤血塩 K₃Fe (CN)₆ 2.4%溶液 : K₃Fe (CN)₆ 2.4gを水で100ccとする。

操作

1. 試料

イ. Buffer, 1ccに基質1ccを加え37°Cに温める。

ロ. 3分後、試料0.1ccを加えて37°Cに加温する。

ハ. 1時間後 N/2-NaOH 1cc及び M/2-NaHCO₃ 1ccを加える。

ニ. これに0.6% A.A.P. 1ccを加えてよく混合し、最後に2.4% K₃Fe (CN)₆を加えて発色させる。

ホ. 比色、下記 control, standard 及び blank も同時に光電比色計で extinction を測る。filter=green, 530mμ. photoelectric colorimeter (ITO)を使用した。

2. Control

上記操作を試料を加えないで行うが、NaOHを加えるハ以後について行う。

3. Standard

操作の要領は試料の場合と同様に行うが、只 buffer を1.1cc及び phenol working standard 1ccをとり、blank は水を用いる。

計算

$$\text{フォスファターゼ} = \frac{\text{Es} - \text{EC}}{\text{Est} - \text{EB}} \times 0.01 \times \frac{100}{0.1}$$

$$\times \text{稀釋倍数} = \frac{\text{Es} - \text{EC}}{\text{Est} - \text{EB}} \times 10 \times \text{稀釋倍数 (King-Armstrong Unit/100g)}$$

但し Es=試料の Extinction, EC=Control の Extinction

Est=Standard の Extinction, Eb=Blank の Extinction

果糖測定法：副性器重量測定後、兩側精嚢を切り離し、分泌物の一定量を取り出し、硫酸亜鉛・苛性ソーダ混合液で5倍ホモゲネートを作り試料とした。

試薬

1. 0.25M 磷酸緩衝液 pH 7.4

第 1 表 対照群（辜丸，副性器重量と機能）

動物番号	1	2	3	4	5	6
体 重 g	290	340	360	440	540	630
辜丸重量 g 右	0.45	0.75	0.90	1.02	1.45	1.19
左	0.45	0.77	0.92	1.00	1.47	1.21
辜丸重量係数	0.16	0.22	0.25	0.23	0.27	0.19
副性器重量 g	0.72	1.12	1.40	2.15	2.75	2.52
副性器重量係数	0.25	0.33	0.39	0.49	0.51	0.40
果糖 mg/ 100 g	92	157	112	187	240	227
酸フォ KAU/100g	463.1	471.6	420.2	655.6	599.0	702.9

（註）臓器重量係数＝ $\frac{\text{臓器重量 (g)}}{\text{体 重 (g)}} \times 100$: 辜丸重量は左右の平均値をとった。

- 2. 2%硫酸亜鉛水溶液
- 3. 0.1 N-NaOH 溶液
- 4. 0.1%レゾルシンアルコール溶液
- 5. 30% HCl

操作
イ. 上記試料 0.4ccを小試験管にとり 0.2ccの磷酸緩衝液を加え，よく混和する。

ロ. 混和後その 0.1ccを別の試験管にとりこれに水 1.9ccを加え更に 2% ZnSO₄ 1cc, 0.1 N-NaOH 1 ccを加え，100℃の熱湯中に 1 分間加温した後に濾過する。

ハ. 濾液 2 ccをとり，これに 0.1%レゾルシンアルコール溶液 2 cc, 30% HCl 6 ccを加え，80～85℃の温湯中にて 9 分間加温，直ちに冷却して比色する．filter＝green, 530mμ.

第 3 章 対照実験

体重 290 g から 630 g に至る 雄性海猿 を使用して辜丸，副性器の重量とその機能並に一般組織学的所見を観察した。

実験成績

1) 辜丸，副性器重量とその機能

体重の増加とともに辜丸，副性器重量は増加する。朝原（1943）の記載によれば，海猿は生後40～60日，平均50日を経過すれば所謂成熟期に達し，60日をすぎると体重は 300 g 以上となり，辜丸，副性器重量はそれぞれ 0.7 g，1.0 g 以上となる。以後体重の増加とともに各々臓器重量を増すことは第1表に示す如くである。副性器機能も個体差があり比較的大きい変動を示すが，果糖は大體 100mg から 300mg の間にあり，酸性フォスファターゼ（以下酸フォと略す）は 400K.A.U. から 700K.A.U. 前後の値を示している。

2) 組織学的所見

成熟期に達した辜丸では，精細管は大きく発達し，管内には活発な精子形成像がみられる。即ち精祖細胞より精子に至るすべての段階の細胞がみられ，且つこれらは規則的な配列を示している。Leydig 細胞も集団を形成し，多数認められ，脂質も中等度の沈着を示している。前立腺，精嚢腺も共に腺腔は大となり，腺上皮は複雑に分岐して樹枝状となり，上皮細胞の配列も正しく，管腔内には著明な分泌物を容れ，エオジンに淡染している。

第 4 章 物理化学的障害

実験目的：辜丸に対する物理化学的な障害因子としては温度をはじめラジウム，X線，外圧等の物理的なものゝ他種々の化学薬剤が知られている。辜丸導出系の閉塞，血管損傷の影響もあつて，近時，精管結紮術の普及とともに辜丸外科領域に於ける関心もたかまつている。著者は物理化学的な数種の因子による辜丸障害の種々相を不妊と辜丸ホルモン分泌の立場から観察するとともに，他の 2 障害（ホルモン因性，アレルギー性）と比較検討する目的で次の如き種類の実験を行った。

第 1 節 温度刺激による障害

実験方法

動物はすべて雄性成熟海猿を使用した。高温として 100Volt, 80Watt の電気ゴテを 20Volt に変圧し白膜上より作用せしめ，他にラジオテルミーによる刺激も行つた。低温刺激としてはドライアイスを使用した。

- 1. No. 48 : 右側辜丸に白膜上より電気ゴテをあて 3 分間刺激して 4 日目に除辜した。
- 2. No. 69 : 両側辜丸に白膜上より電気ゴテをあて，3 分間刺激して 4 日目に屠殺した。
- 3. No. 68 : ラジオテルミーを使用して 41℃～42℃に

第 2 表 (温度刺激 辜丸, 副性器重量と機能)

動物番号	48	68	69	78
体 重 g	440	450	510	590
処 置	右: 電気ゴテ 左: ドライアイス	ラヂオテルミー	電気ゴテ	ドライアイス
屠殺迄の日数	4	8	4	28
辜丸重量 g 右 左	0.60 0.68	1.06 1.07	0.98 0.92	0.30 0.27
辜丸重量係数	0.15	0.24	0.19	0.05
副性器重量 g		2.32	1.66	1.65
副性器重量係数		0.52	0.33	0.28
果 糖 mg		160	115	90
酸フォ KAU		639.1	392.9	363.3

調節し、陰囊部に毎日10分宛、7日間刺激して翌日屠殺した。

4. No. 48: 左側辜丸に白膜上よりドライアイスをあて、3分間刺激して4日目に除辜した。

5. No. 78: 両側辜丸に白膜上よりドライアイスをあて、3分間刺激して4週間目に屠殺した。

実験成績

1) 辜丸, 副性器重量とその機能
No. 78を除けば他はすべて比較的短期間に屠殺しており、従つて辜丸, 副性器重量には殆ど変化はない。副性器機能も果糖は 115~160mg, 酸フォ値は 392.6~639.1 K.A.U. で正常範囲内にある。No.78はドライアイス刺激後、4週目で比較的長い期間をおいて屠殺したが、辜丸重量は他に比し著しい減少を示した。之に対し副性器重量は僅かに減少の傾向を示すのみで、その機能にも著しい低下はみられなかつた。

2) 肉眼的所見
高温群では辜丸白膜は軽度発赤、浮腫性で、特に電気ゴテ使用例では部分的に黒褐色を呈し硬度を減じている。低温群では刺激時、凍結してかたくなるが、屠殺時は白膜は茶褐色に変色して軟かい。

3) 組織学的所見
i) 高温群
a) 辜丸: (Fig. 1, 2) 電気ゴテ使用の辜丸では基底膜が部分的に硝子様変性を示し、精細管の大きさはやや萎縮性である。造精機能は高度に障害されて殆ど精祖細胞と Sertoli 細胞を認めるのみである。即ち精細胞数は著明に減少して、管内は疎となり、細胞原形質の融解性変化とともに空胞変性、核の濃縮を来し、残存未熟細胞の脱落が認められる。Sertoli 細胞は殆ど正常であ

るが、ズダン好性は少々強い。間質には一部硝子様変性がみられるのみで著変なく、Leydig 細胞もおお多数認められる。白膜に近い部分では精細管の形を留めたまま、一様にエオジンに淡染しネクローゼの像を示す。之に比し超短波照射辜丸の変化は軽度である。即ち精細胞数は明らかに減少し、空胞変性を主とし、核の濃縮も認めるが、精子はなお少数乍ら見られる。

b) 副性器: 前立腺は間質に著変なく、腺腔および上皮の配列も正常であるが、核がやや濃縮している感がある。分泌物は多い。精囊腺は殆ど正常である。

ii) 低温群
a) 辜丸: (Fig. 3, 4 5) ドライアイス刺激辜丸では基底膜は僅かに肥厚し、精細管は萎縮傾向を示す。特に刺激後4週間を経過したものでは著しくその大きさを減じている。造精機能は4日後のものでも既に完全に消失している。障害は上記高温群に類似し、精細胞の融解性変化を主としているが些か強い。特に4週後の辜丸では Sertoli 細胞を残すのみで、管内はエオジン好性物質が網様に充満している。間質には軽度の浮腫性変化を認めるが、Leydig 細胞は集団を作つて多数認められ、4週後の辜丸組織では却つて増加の傾向すら認められる。脂質沈着も比較的高度である。

b) 副性器: (Fig. 30) 前立腺、精囊腺ともに著変なく、4週後に屠殺した No. 78にも特別な変化はみられなかつた。何れも腺腔内に多量の分泌物を認めた。

第 2 節 機械的障害

実験方法
動物はすべて雄性成熟海猿を使用し、精索血管結紮並に精管結紮を施行した。

1. No. 57: 両側精索血管を遮断し、24時間後に屠殺

した。

2. No. 24, No. 50 : 両側精管結紮施行後、それぞれ5ヵ月および6ヵ月目に屠殺した。

実験成績

1) 睪丸、副性器重量とその機能

睪丸、副性器重量に変化なく、副性器機能は24時間後の血管結紮例では果糖値 199mg, 酸フォ値 484K.A.U. で未だ正常範囲内にある。5～6ヵ月を経た精管結紮例も果糖は 134～116mgで低下を示さず、酸フォ値も 600 K.A.U. 以上を示している。

第3表 機械的刺激（睪丸、副性器重量と機能）

動物番号	57	24	50
体重 g	450	520	720
処置	血管結紮	精管結紮	精管結紮
屠殺迄の経過	24時間	5ヵ月	6ヵ月
睪丸重量 g 右左	0.93 0.95	0.83 0.85	1.45 1.50
睪丸重量係数	0.21	0.16	0.20
副性器重量 g	2.25	2.30	4.45
副性器重量係数	0.50	0.44	0.62
果糖 mg	199	134	116
酸フォ KAU	484.0	650.0	642.8

2) 肉眼的所見

精索血管結紮をした睪丸では睪丸実質は軽度黒褐色を呈し軟かいが、精管結紮群では殆ど変化を認めない。

3) 組織学的所見

i) 血管結紮

a) 睪丸：(Fig. 6)基底膜に変化はないが、精細管は既に萎縮傾向を示し、造精機能は著しく障害されている。即ち成熟精子は勿論、精細胞は殆ど変性、消失或は壊死に陥り僅かに Sertoli 細胞と精祖細胞の一部を遺残するのみである。エオジン好性の網様物質が増加し管内に充滿している。残存細胞の核の濃縮は著明でピロニン、メチールプリン染色により DNA を認めるも少く、RNA は更に減少の傾向がある。Sertoli 細胞は殆ど正常である。間質組織はやゝ増加して精細管は離解し、Leydig 細胞はなお認められるが萎縮性でスタン好性は弱い。

b) 副性器：前立腺、精囊腺ともに殆ど正常である。

ii) 精管結紮

a) 睪丸：(Fig. 7)基底膜に変化なく、精細管の大きさも殆ど正常である。造精機能は軽度に障害され、精細管細胞数が減少する。特に精娘細胞から精子に至る過程

が障害され、精子はなお認め得るも対照に比し明らかに少い。ピロニン、メチールプリン染色による DNA, RNA の変化は殆ど認められない。Sertoli 細胞は正常、間質には著変なく、Leydig 細胞も多数認められ脂質も中等度の沈着を示している。

b) 副性器：前立腺は間質正常、腺腔はやゝ狭小の感があるが、腺上皮は規則正しく配列し分泌物も比較的多い。精囊腺には変化はみられない。

第3節 化学的刺激による障害

実験方法

動物はすべて雄性成熟海猿を使用し、マレイン酸ヒドライド (OMH-30, 大塚化学) 注射とハブ蛇毒の精管内注入を行った。Maleic hydrazide (以下 M-H と略す) は pyridazine 3,6,dione で次の如き構造式である。植物

M. W=112

の生長を阻害する作用があり、専ら農薬として用いられている。ハブ毒は淡黄色不透明の粘稠な液体であるが、真空乾燥により水分が除去されて結晶乾燥毒となり長期間毒性を保持する。奄美大島で採取した Trimeresurus flavoviridis の乾燥毒を滅菌生理的食塩水に溶解して使用した。

1, No. 55, No. 60, No. 67 : M-H を1日量、各々 0.5 cc宛5回、0.3cc宛7回、0.2cc宛15回、総量 2.5cc, 2.1cc, 3.0ccを背部皮下に注射し、2日目に屠殺した。

2, No. 51, No. 49 : 0.5mg/ccハブ毒加生理的食塩水を両側精管内に各々1cc宛注入し、前者は48時間、後者は3週間後に除率した。

3. No. 59, No. 47 : 1mg/ccハブ毒加生理的食塩水を両側精管内に各々1cc宛注入し、前者は48時間、後者は2週間後に除率した。

実験成績

1) 睪丸、副性器重量とその機能

睪丸重量は M-H 群では No. 55に軽度の減少をみるだけで他の2例には変化はない。ハブ毒群では 0.5mg/cc. 1mg/cc注入例共に2～3週を経過すれば殆ど壊死に陥って睪丸組織の識別すら不可能となる。注入2日後の睪丸重量は1mg/cc例では既に減少を示しているが、0.5mg/cc例では未だ減少の傾向はみられない。副性器重量は

第4表 化学的刺激（辜丸，副性器重量と機能）

動物番号	55	60	67	51	49	59	47
体重 g	480	490	530	680	520	460	640
処置	M—H	M—H	M—H	ハブ毒	ハブ毒	ハブ毒	ハブ毒
屠殺迄の経過	7日	9日	17日	2日	21日	2日	14日
辜丸重量 右 g	0.60	1.21	0.91	1.95	—	0.50	—
左 g	0.55	1.20	0.85	1.93	—	0.42	—
辜丸重量係数	0.12	0.25	0.17	0.29	—	0.10	—
副性器重量 g	2.19	2.51	3.24	3.68	—	1.80	—
副性器重量係数	0.46	0.51	0.61	0.54	—	0.39	—
果糖 mg	105	120	66	—	—	—	—
酸フォカ U	491.8	463.0	421.3	—	—	512.0	—

M-H 群に於てはすべて正常範囲内にあり、ハブ毒群でも2日後のものでは殆ど変化はみられない。副性器機能も M-H 群に1例(No. 67)果糖値の 100mg以下のものがある、が酸フォ値はすべて400KAU以上を示している。

2) 肉眼的所見

M-H 群には特別な変化はみられない。ハブ毒注入群では2日後既に白膜は充血して、浮腫性となり、2～3週後の辜丸は副辜丸とともに黒褐色化して壊死に陥り殆ど識別は不能である。

3) 組織学的所見

i) M-H 群

a) 辜丸：(Fig.8,9) 基底膜の肥厚はみられないが、一部硝子様変性を示す。精細管の大きさは正常のものもあるが、やや縮小の傾向があり、造精機能は何れも障害されている。中には一部少数の精子を認めるものもあるが大多数の精細胞は変性、脱落を示し特に空胞変性が著しい。エオジン淡染物質の増加もみられる。ピロニン、メチールグリーン染色による DNA も比較的少く、RNA も明らかに減少している。Sertoli 細胞は殆ど正常であるが、脂質沈着は少い。間質は特徴的变化なく、Leydig 細胞も殆ど正常、No. 55に僅かに萎縮、減少の傾向がみられるのみである。

b) 副性器：前立腺は間質に軽度の遊走細胞浸潤があるが、腺腔は正常、上皮の核はやや濃縮して配列不整、脱落の傾向を認めるものもあるが部分的で、分泌層は概ね正常である。精囊腺は僅かに上皮の剝脱をみる程度で特別な変化はない。

ii) ハブ毒群

a) 辜丸：(Fig. 10, 11, 12) 0.5mg/ccハブ毒加生食溶液を注入した2日後の辜丸では、基底膜に変化なく、精細管の大きさも殆ど正常であるが、造精機能は強く障害されている。即ち精細管内細胞は減少して疎とな

り、精子は勿論、精娘細胞も変性、消失している。精母細胞の変化も著しく、分裂像は殆ど認められず、何れも核の濃縮、原形質の融解、網様物質の増加がみられる。一部の精細管は壊死に陥り一様にエオジン淡染している。又間質の変化は特異的で液化して無構造となり、同時に血管壁は破綻して出血傾向が著明である。Leydig 細胞は一部抵抗性を示し少数認められるが、明らかに減少している。

1 mg/cc注入、2日後の辜丸では、精細管は縮小して、辛うじてその形を留め、同時に壊死性変化が進行する。精細胞は勿論、Sertoli 細胞に至るまで殆どが壊死に陥りエオジンに淡染している。間質の液化、融解性変化も更に強まり、Leydig 細胞も殆ど変性を示している。

1 mg/cc注入、2週間後剔除した辜丸は、副辜丸とともに壊死に陥り、著しく萎縮、壊死塊の中に極く一部辜丸組織の遺残を認めるにすぎない。組織的にも正常の辜丸組織は殆どみられず、大部分、脂肪変性をきたしている。これに対し副辜丸組織の変化は軽度である。0.5mg/cc注入せる辜丸も3週間後には完全に壊死を来して識別不能となつている。

b) 副性器：前立腺、精囊腺ともに2日後の組織には著変はみられない。1 mg/cc注入例で前立腺上皮細胞の軽度の剝脱を認めたが分泌物はなお認められる。

第4節 放射性刺激による障害

実験方法

動物は雄性成熟海猿と家兎を使用し、刺激として前者には P^{32} 溶液 (10 μ c/cc)、後者には Co^{60} 針 (19.0mc) を用いた。

1, No.56, No.63 : P^{32} 溶液(10 μ c/cc を 0.5cc宛、兩側辜丸実質内に注入、各々10日および15日目に屠殺した。

2, No.7, No.8 (家兎) : Co^{60} 針 (19.0mc) を右

第5表 放射線刺激（辜丸，副性器重量と機能）

動物番号	56	63	7	8
体重 g	580	560	1370	1520
処置	P ³²	P ³²	Co ⁶⁰	Co ⁶⁰
屠殺迄の日数	10	15	2	10
辜丸重量 右	1.27	0.63	2.00	2.10
g 左	1.25	0.65	2.20	2.32
辜丸重量係数	0.22	0.12		
副性器重量 g	2.48	1.84		
副性器重量係数	0.43	0.33		
果糖 mg	86	54		
酸フォ KAU	290.4	203.4		

（註）No. 56, 63：海猿 No. 7, 8：家兎

側辜丸白膜に接して照射，2日および10日連続照射後に除辜した。

実験成績

1) 辜丸，副性器重量とその機能

P³² 注入群では辜丸重量は15日後のものに減少の傾向がみられるが，副性器重量は変化なく重量係数も正常範囲内にある。副性器機能は果糖が86～54mg，酸フォ値が290.4～203.4K.A.U. で低下を示し，機能低下は10日より15日を経過せるものに強い。Co⁶⁰ 照射家兎も10日間刺激のものでは辜丸重量は明らかに減少している。

2) 肉眼的所見

P³² 注入群では辜丸白膜軽度発赤，特に15日を経過した No. 63では萎縮の傾向があるが剖面に著変を認めない。Co⁶⁰ 照射群では2日目すでに炎症々状を呈し，白膜に充血強く，浮腫性で特に照射部は濃苔附着，黒紫色に変色している。剖面に著変はない。10日後になると壊死性変化が進み，萎縮とともに軟化して剖面も黒紫色に変色している。

3) 組織学的所見

a) 辜丸：（Fig. 13, 14）基底膜は部分的に軽度の肥厚を示し，精細管はやや小となり，造精機能は中等度に障害されている。即ち不完全乍ら精子形成像を認める精細管もあるが少く，大部分は精子を認めない。第1次精母細胞までとそれ以後の分化は停止している。特に精母細胞の分裂像は不明瞭となり，原形質の崩壊と空胞化が著明である。これに対比して DNA, RNA も減少している。Sertoli 細胞は殆ど正常，間質には一部硝子様変性をみる。Leydig 細胞も空胞変性を示すものも多く，やや減少，スタン好性も軽度となつている。

b) 副性器：前立腺の間質は正常であるが腺上皮の核

はや濃縮した感あり，同時に軽度乍ら上皮の剥脱が認められる。精囊腺は殆ど正常である。

ii) Co⁶⁰ 群

辜丸：（Fig. 15）2日間照射辜丸の組織的变化は軽度で只，精細胞の配列不整があるのみで精子に至る全過程がみられる。Co⁶⁰ 照射部に近くなるにつれ精細胞が減少し，配列の亂れも強く，空胞変性が著明になつている。10日照射辜丸では基底膜の肥厚と硝子化があらわれ，細精管は極めて小さい。造精機能障害は更に進み，Sertoli 細胞と未熟細胞を少数認めるのみで，他はすべて変性消失している。間質組織は増加し，部分的に浮腫性変化がある。Leydig 細胞は萎縮，変性に陥つている。

第5節 考按並に小括

温度による障害：温度の変化が動物における精子形成に影響を及ぼすことは古くより知られており，高温はしばしば人間に一時的無精子症をひきおこし，又暑い気候がその地方の家畜にみられる一種の生殖不全の主な原因となると云われている。停留辜丸の機能失調の一因も亦温度によると考えられ，又高温環境で作業に従事する人（機関車，熔鑪爐，）騎手，或は既往にマラリア，肺炎其他急性高熱疾患に罹患せる人に不妊を訴えるものが多いと云われる。Moore and Oslund (1924) は局所に熱を作用せしめる実験を行い，1951年には海猿を用いて正常体温より6℃高い温度を陰嚢部に10分間作用させることにより精子形成障害を起すことが出来ると述べている。又この様な動物から1週乃至2週間後に採取した精液は極く備かの精子，それも大部分は退化，死滅したものを認めるに過ぎない。しかし精漿はこれに反して殆ど正常な組成を保持している（Glover 1954）。Harrison and Harris(1956) はラットを高温の飼育箱に入れて実験し，結果として妊孕力に影響はなかつたと報告し，Moore の実験の如き辜丸に対する局所的熱作用は血管に先ず影響を與え，その結果，造精機能障害を惹起するものと考えている。即ち vasoconstriction, localised arterial block による所謂 “vascular phenomenon” に基くものと推定している。

著者の実験では局所的温熱刺激としてラジオテルミーおよび電気ゴテを作用せしめたが，前述の如く造精機能障害を起し得た。特に後者に於て障害が強く，直接作用した周邊部精細管内には殆ど Sertoli 細胞を残すのみで変化は強く Harrison の云う Spermatogenic destruction の像と共に一部エオゾンに淡染して壊死の所見をみる。中心部は極く僅かの精細胞を残しているがこれら

の多くは空胞変性を示し、或は融解性変化を伴っている。斯く電気ゴテによる刺激は特に接触面では直接の蛋白凝固壊死作用が考えられるが、中心部および41°C程度の超短波刺激でも軽度乍ら組織障害をおこすことは興味がある。又かかる温熱による睾丸障害に際して副性器には組織的、機能的に著変なく、抑制がみられないことは前述の Moore および Glover の実験に符合し、睾丸男性ホルモン分泌の面には影響を及ぼさないものと思われる。

低温の睾丸に対する実験としては1943年 Chang が家兎を用いてその睾丸に氷塊を10分間作用せしめることにより精子は崩壊死滅すると述べている。著者は低温としてドライアイスを用い直接白膜上より刺激したが睾丸障害は前述した高温刺激に類似しむしろ強い変化を示した。特に刺激後4週間を経過すると睾丸は著明に萎縮し、組織障害は更に高度で不可逆性的変化を来す。このように強い睾丸障害に拘らず副性器は組織的に著変を認めず、機能も殆ど正常範囲内の値を示すことは興味があり、高温、低温共に温度の影響は副性器抑制が少い点で後述するホルモン障害と趣を異にする。因にドライアイス刺激後4週間を経た睾丸組織は精細管障害を主とし、間質、特に Leydig 細胞に殆ど変化はみられず、なお集団的、多数認められる。

機械的障害：睾丸に対する圧迫刺激、阻血、導出系の遮断、副睾丸頭部除去等はすべて睾丸に種々の程度の影響を興える。近時 睾丸外科領域に於ても関心がたかまり、陰囊内諸疾患の手術的侵襲と睾丸萎縮の問題がとりあげられ(志田)又一面、精管結紮の普及とともにこれの睾丸に対する影響も種々研究されている。著者は種々の機械的因子のうち血管結紮および精管結紮を施行してその変化をみた。先ず阻血の影響であるが、睾丸実質は主として内精動脈から分れる睾丸動脈に養われ、小部分は精管動脈、外精動脈より分枝をうけているが、何れも細く、血液供給状態は極めて軽微である。従つて僅かの外科的侵襲により容易に血行障害をおこして不可逆性的睾丸萎縮を来すと云われる。斯様な阻血による実験は Hellner (1933), Maatz (1934), Macmillan (1952), Smith (1955) 等により報告されている。実験方法並に使用動物により多少の差異があるが、G.L. Smith (1955) の犬を用いての実験によれば、2時間の阻血で既に精子形成障害があらわれ、6時間を経ればこの機能は全く停止する。Leydig 細胞も8~10時間の阻血により高度の障害をうけ回復不能となると述べている。著者は海猿を使用して両側血管結紮を行い24時間後の変化をみたが、

Sertoli 細胞および一部の精細胞を認めるのみで、壊死性変化を呈していた。阻血による反応も精細胞に比し Sertoli, Leydig 細胞が強い抵抗性を示すことは事実で、精細胞のなかでは Maatz 等の云う如く成熟せるもの程敏感に反応し、精祖細胞は比較的強い抵抗性を示す様である。

精管結紮は最近、永久不妊の目的で廣く行われている。従来 Steinnach が若返り法として本法を推賞して以来、本術式の賛否について種々の見解が報告されている。即ち精管切除後何等の変化もみないとするもの、精細管の退行性変化があるとするもの、それが恢復するという意見等である。最近、檜原、兒玉、矢村、芦塚等は精管結紮後の睾丸組織を観察して造精機能障害を認めている。兒玉 (1958) は成熟白鼠に本術を施行し、8~12週後に顕著な造精機能障害を認め、20週になると軽減され、Leydig 細胞の増殖をみたと報告している。志田 (1957) も結紮症例において精液果糖量、尿中17 K-S、睾丸組織学的検索を行い精子形成機能の障害、副性器機能低下を認め、17 K-S、果糖量は術後数日にして減少し、数カ月後には恢復の傾向を示すとのべている。著者は海猿を使用して5カ月および6カ月後の変化をみたが、精細管内変化は他の実験群に比し軽度で、精娘細胞から精子に至る過程の障害があり、従つて精子の減少が認められた。Sertoli 細胞に異常なく、Leydig 細胞にも殆ど変化はみられなかった。副性器機能も大体正常範囲の値を示している。

化学的障害：精子に対して阻害作用を呈する薬物としては主としてシアン化物、アジ化物、弗化物などに関するもの、或は SH 基と結合する化合物、即ち沃度醋酸アミドに関するものがあり、其他重金属化合物も多くの表面活性剤、キノン類と共に強い殺精子力があると云われる。又最近になつて睾丸に作用をおよぼす化学的薬物としてチロジン、ロイチン、アルギニン、フマル酸、マレイン酸、ニトロフラン、ナイトロミン、コーチゾン其他カドミウム塩等が報告されている。しかし現在なお睾丸或は精子に対する薬剤の阻害機構についての詳しい研究は少く未解決の分野が多い。著者は前記マレイン酸ヒドラジド (M-H) を連日皮下に注射することにより比較的短期間に睾丸障害を認めた。植物の生長阻害剤としての本質的作用機序に関しては未だ不明の点があり假説の域を脱していない。従つてこれの睾丸に対する作用も今後の研究に俟つところであるが、著者の実験では特に精細管要素に対する障害作用を来し、精子形成障害、就中精細胞の空胞変性を認めた。Leydig 細胞は比

較的強い抵抗性を示し、1例において軽度の変性を認めたにすぎず、副性器抑制作用は殆どみられなかった。

化学的障害の他の1因子としてえらんだハブ毒は鹿児島縣奄美大島に棲息する毒蛇より得たものである。ハブ毒に関しても幾多先人の業績があるが、多くは化学的、薬理学的乃至血液像に対する研究で、近年、鹿児島大学が此の研究に着手して以来、諸臓器に対する化学的、組織学的検索が進み逐次報告されている(佐藤, 内山, 川路, 今村, 北村, 柚木, 橋口, 原田等)。著者は睾丸に対する影響をみるために乾燥毒を生理的食塩水に溶解して直接精管内に注入し、組織学的検索を行って若干の知見を得た。従来ハブ毒の作用としては、神経毒, 溶血作用, 細胞毒等種々の作用があげられているが就中、末梢血循環障害および出血, 壊死作用が主であると云われている。睾丸に対する作用も負荷した毒素の量と経過時間により異り、一定量以上を注入すると壊死を来し組織の識別は困難となる。ハブ毒 0.5mg/cc 生食溶液 1cc を直接精管内に注入した2日後の睾丸組織は壊死以前の過程を示しているものとして興味がある。即ち著明な変化は精細胞の減少と間質の出血, 並に液化, 融解性変化である。精子, 精娘細胞の変性, 消失, 精母細胞の空胞化, 分裂停止像, 核の濃縮等の変化のほか, 間質血管壁は漸次破綻を来し, 著しい出血傾向とともに液化性変化を示す。即ちハブ毒は睾丸に対して血管障害並に組織壊死変化をもたらすが, 直接精細胞にも作用して精子形成障害を招来するものと思われる。他の睾丸障害に比して間質の変化も著明である点, X線睾丸とともに特徴的で興味がある。

放射線障害: 睾丸に対するラジウム, X線等の影響についてはいろいろと報告され, 最近では原爆被災者で睾丸障害を来した症例も発表されている。特にX線に関しては Mottram & Cramer, 朝山等の系統的な研究がある特にX線睾丸について興味あることは, 間質特に Leydig 細胞の示す反応でこれについては Warren, Bert, Taylor, および Kyrle 等の報告があり, 本細胞は抵抗性を示し, 却って増加の傾向があると述べている。教室の早川はラットを使用して 800r 照射を行い増殖を認め更に検索中である。著者は Co^{60} 針および P^{32} 溶液を使用し, 各々睾丸に直接作用せしめてその変化を観察した。 Co^{60} は家兎を使用した, ラジウムと同様な作用を有し, これを直接睾丸に照射すると48時間後には既に組織的变化があらわれ, 10日後には高度の睾丸障害を惹起する。この変化は基底膜の変化とともに精細胞

部は勿論間質組織, Leydig 細胞にもおよび, 睾丸要素全体が種々の程度に障害される。 P^{32} は海狗を使用してその溶液を睾丸実質内に注入した。10乃至15日後の睾丸は上記 Co^{60} に比し軽度であるが, 各要素に障害を来し, 副性器機能も低下を示した。 Co^{60} , P^{32} ともにX線同様, 精細胞部は極めて敏感ですぐに破壊荒廢するが, 之に比較すると間質部, 特に Leydig 細胞は抵抗が強い。精細胞の反応は他の実験群と同様成熟せるものほど labile である。Leydig 細胞はX線照射の場合, 増加の傾向を示すが, Mottram & Cramer の実験の如く本細胞に変化を来さず精細胞部にのみ変性を起さしめることも可能で, Leydig 細胞の反応は照射量と期間によるものであろう。著者の Co^{60} , P^{32} の実験では Leydig 細胞に増加はみられず, 萎縮変性, 空胞化を示し, 却って減少の傾向をみた。副性器は P^{32} 使用例について観察したが, 前立腺上皮細胞核の濃縮, 上皮の剥脱を軽度認めしたが, 精囊腺には殆ど変化を認めなかった。睾丸障害による2次的変化の他に睾丸に注入した P^{32} が副性器に達し, その直接作用もあると思われる。

以上, 物理学的障害として施行した4種の実験群を観察した結果を小括すると次の如くである。

1. 睾丸に対する温度の影響は大きく, 特に精子形成機能が短期間に障害され敏感である。之に対してLeydig細胞の抵抗は強く, 副性器には組織的, 機能的に殆ど抑制がみられない。

2. 血管結紮は時間とともに睾丸に壊死変化をもたらすが, 変性は成熟せる精細胞から始まり, 未熟な精祖細胞および特に Sertoli, Leydig 細胞は強い抵抗性を示すようである。

精管結紮は軽度の造精機能障害, 特に精子の減少, Spermiogenesis の障害を来す。副性器には5乃至6カ月後において組織的, 機能的に変化はみられない。

3. マレイン酸ヒドラジド並にハブ毒も睾丸障害を惹起する因子である。特に前者では精細胞の空胞変性を特徴とした造精機能障害を示し, 副性器抑制は殆どみられない。後者は主として末梢血循環障害並に壊死作用を示すが, 直接精細胞にも作用して高度の造精機能障害を招来するものと思われる。間質の出血傾向, 液化, 融解性変化は特徴的で, Leydig 細胞も障害されるようである。

4. P^{32} , Co^{60} も強い睾丸障害を来す。特に造精機能を障害するが, 同時に Leydig 細胞にも変性を認め, P^{32} では副性器に対する抑制作用もみられる。この抑制

作用については睪丸障害からの2次的影響の外に、副性器に達したP³²の直接作用もあると思われる。

第5章 ホルモン因性障害

実験目的：各種性ホルモンの睪丸に対する作用については幾多先人の研究がある。各々報告書によりその成績に可成りの差異がみられるが、これは使用ホルモンの種類、動物の種類と年令、および使用法、特に量と期間によるものである。著者は動物を成熟海鯨に限定し、何れのホルモンも睪丸障害を惹起せしめるに充分な量を用いて、その変化を検索し、副性器に及ぼす影響をみて各種ホルモン障害の特徴をつかむとともに他の2障害（物理化学的、アレルギー性）と比較した。

第1節 男性ホルモン障害

実験方法

Androgen として Androgen pellet（三全）、Enarmon pellet（帝臓）を使用し、動物は体重 400～600g の成熟雄性海鯨を用いた。

1 No. 41, No.42：Androgen pellet 50mg を背部皮下に移植し、3カ月後に屠殺した。

2. No. 74：Enarmon pellet 50/3mg を背部皮下に移植し3カ月後に屠殺した。

実験成績

1) 睪丸、副性器重量とその機能

体重はすべて未処置対照群に比して高い増加率を示しているが、睪丸重量は何れも減少している。特に Androgen pellet 50mg 使用例では著しい。副性器重量は之に比して変化はみられない。副性器機能は果糖が 162～220mg、酸フォ値は 673.2～738.2K.A.U. を示して一般に高い傾向がある。

第6表 男性ホルモン
(体重、睪丸、副性器重量と機能)

動物番号	41	42	74
体重 g	440	420	520
屠殺時体重 g	580	550	710
処置	Androgen pellet 50mg	Androgen pellet 50mg	Enarmon pellet 50/3 mg
睪丸重量 右 g 左	0.18 0.19	0.10 0.12	0.65 0.61
睪丸重量係数	0.03	0.02	0.09
副性器重量 g	1.80	1.70	3.86
副性器重量係数	0.31	0.31	0.54
果糖 mg	220	215	162
酸フォ K A U	738.2	715.4	673.2

2) 肉眼的所見

白膜や、肥厚して硬いが、睪丸は著明に萎縮している

3) 組織学的所見

a) 睪丸：(Fig. 16; 17) 基底膜は中等度に肥厚し、ゴールドナー氏染色で緑色を呈す。部分的に硝子様変性もみられる。精細管は極度に縮小し、造精機能は何れも障害されている。Enarmon pellet 例は量も少くこの変化は軽度で、特に精細管内成熟精細胞の変性を主とし、精母細胞を残しているが、分裂像は単調で多くは著明に空胞化して変性途上にある。Androgen pellet 例では変性は更に高度となり、Sertoli 細胞と精祖細胞の一部を残し、内腔は網様物質を充滿している。間質組織はやゝ増加し、Leydig 細胞は萎縮性であるがなお多数認められ、ズダン好性も強い。

b) 副性器：前立腺、精囊腺ともに殆ど正常で多量の分泌物を容れている。

第2節 卵巣ホルモン障害

実験方法

Estrogen として Estradin pellet（三全）および Suron (Hexestrol 帝臓) を使用し、動物は体重 400～600g の成熟雄性海鯨を用いた。

1. No.21, No.39：Estradin pellet 15mg を背部皮下に移植し、3カ月後に屠殺した。

2. No.54, No.66：Suron 油溶液を 2.5mg 宛、6日間合計15mg と 5mg 宛、20日間、合計 100mg を連日背部皮下に注射して最後の注射後1週間目に屠殺した。

実験成績

1) 睪丸、副性器重量とその機能

第7表 卵巣ホルモン
体重、睪丸、副性器重量と機能

動物番号	21	39	54	66
体重 g	550	410	470	580
屠殺時体重 g	380	350	530	520
処置	Estradin pellet 15mg	Estradin pellet 15mg	Suron 15mg	Suron 100mg
睪丸重量 右 g 左	0.30 0.32	0.22 0.23	0.87 0.85	0.28 0.31
睪丸重量係数	0.08	0.06	0.16	0.06
副性器重量 g	1.60	1.42	2.02	1.23
副性器重量係数	0.42	0.41	0.38	0.24
果糖 mg	40	28	84	0
酸フォ K A U	220.0	218.0	288.1	210.5

No.54(Suron 15mg)を除いて、体重はすべて減少し、これとともに辜丸重量も著しく減少している。副性器重量は No. 66 (Suron 100mg) に減少の傾向をみたが、他は正常範囲の対体重比を示している。副性器機能はすべて低下を示し、果糖は 0~40mg(Suron 15mg例は84mg)、酸フォ値も 220K.A.U 以下 (Suron 15mg例は 288.1 K.A.U.) である。

2) 肉眼的所見
白膜や>肥厚し、辜丸は著明に萎縮して茶褐色を呈し軟かい。

3) 組織学的所見
a) 辜丸：(Fig. 18, 19, 20, 21) No. 54を除いて、基底膜は肥厚の傾向を示し、硝子様変性も部分的に認められる。精細管は極めて小さく、造精機能障害も高度である。即ち Estradin pellet 例では、僅かに精母細胞の遺残を認めるが、何れも分裂像は不明瞭となり、崩壊乃至脱落して配列は極めて不規則である。Suron 100mg 投與例では障害は更に高度となり、精細管の萎縮変形とともに管内には Sertoli 細胞と一部の精祖細胞を残すのみで一層単純化している。間質の変化はともに線維化傾向を示し、また部分的に浮腫性変化を認める。Leydig 細胞は大きさを減じ核も不規則となり減少するが、幾分増加の傾向を示すものもある。ピロニン、メチルグリーン染色による DNA, RNA はともに減少し、ズダンⅢ、ズダン黒染色では Sertoli, Leydig 脂質の増量とともに残存精細胞の脂肪沈着をきたしている。No.54 (Suron 15mg例) の辜丸には殆ど変化はみられない。

b) 副性器：(Fig. 33, 34) No.54を除いて、前立腺は間質の増殖が著明で、多くは管腔も不整形、狭小となり、樹枝突起も殆ど認められない。腺上皮は極度に縮小して不整配列を示し、又部分的に多層配列を示して腺腔内に脱落するものもある。特に上皮細胞核の変形、染色の濃淡を示すものもある。分泌層に乏しく、内容も極めて少い。前立腺全体として増加した間質結合組織のなかに網状の大小腺房の集合となり恰も前立腺肥大症を思わせる。

精囊腺の被膜も肥厚し、管腔は極度に狭小となり樹枝状突起に乏しく、縮小、単純化、一部核の濃縮がみられ分泌内容も殆ど認められない。No. 54では間質も概ね正常、腺の形態、大きさにも変化はないが上皮細胞の軽度の脱落がみられる。

第3節 黄体ホルモン、男女混合ホルモン障害
実験方法
Progesterone として Progenin suspension (三全)。

両性ホルモンとして Bisteron suspension (三全) を使用し、動物は体重 400~ 600 g の成熟雄性海狗を用いた。

1. No.75 : Progenin suspension を 5mg宛、10日間、合計50mgを連日背部皮下に注射して最後の注射後1週間に屠殺した。

2. No.76, No.77 : Bisteron suspension (1 cc中、イソ酪酸-テストステロン 5mg, 安息香酸エストラジオール0.166 mgを含む) を各々 1 cc宛、5日間および10日間、連日背部皮下に注射して最後の注射後1週間に屠殺した。

実験成績
1) 辜丸、副性器重量とその機能
体重に特別の変化は認められないが、辜丸重量はともに減少の傾向を示し、特に Bisteron 例では著明である。副性器重量は Progenin 例は、正常、Bisteron 例では体重に比してや>増加の傾向がみられる。副性器機能は果糖が何れも 100mg前後の値を示し、酸フォ値も 448.2~ 517.6K.A.U. で正常範囲内にある。

第8表 黄体ホルモン及び男女混合ホルモン
体重、辜丸、副性器重量と機能

動物番号	75	76	77
体 重 g	550	410	420
屠殺時体重 g	560	430	480
処 置	Progenin 50mg	Bisteron 5 cc	Bisteron 10cc
辜丸重量 g 右左	0.84 0.86	0.28 0.29	0.26 0.24
辜丸重量係数	0.15	0.07	0.05
副性器重量 g	1.74	2.72	2.64
副性器重量係数	0.31	0.63	0.55
果 糖 mg	106	95	110
酸フォ K A U	517.6	448.8	492.8

2) 肉眼的所見
白膜や>肥厚し、茶褐色味をおび、辜丸は萎縮している。

3) 組織学的所見
a) 辜丸：Progenin 例では基底膜殆ど正常、精細管は萎縮して造精機能は軽度に障害されている。即ち管内精細胞数がや>減少し、特に成熟細胞にこの傾向がみられ、精子は極めて少い。精細胞には主として空胞化と剝脱がみられ、核も一般に濃縮している。Sertoli 細胞は正常であるが、Leydig 細胞はや>萎縮して減少の傾向があり、脂質は増加している。間質には著しい変化はみ

られない。これに対して Bisteron 例では基底膜の肥厚とともに精細管は著しく縮小、変形し造精機能障害は更に高度である。即ち管内精細胞は著しく減少し殆ど Sertoli 細胞のみとなり、僅かに精祖細胞を残すにすぎない。エオジン淡染の網様物質は著明に増加している。間質組織は増加し、軽度の細胞浸潤がみられる。Leydig 細胞はなお多数認められるが、萎縮性でズダン好性は強い。ピロニン、メチールグリーン染色による DNA, RNA は共に減少している (Fig. 22)。

b) 副性器：ともに前立腺、精囊腺には殆ど変化を認めず、分泌物も多い。

第4節 考按並に小括

男性ホルモン障害：Androgen の睾丸に対する作用については Korenchevsky, Dennison and Kohn Speyer (1933)等の報告以来, Heckel(1940), Steinmetz (1941), Wells (1943) 等の研究があり、あるものは Leydig 細胞の障害を主張し、あるものは精子形成障害を主張している。結果の相違は投與するホルモンの種類と量による問題として、其後も Selye and Friedman, Nelson, Mc Cullagh, Greep, Moore and Price, Bottomley and Folley, 本邦においても落合、志田、上野、石神、朝原、木島、山内等多数の報告がある。要するに睾丸に対する作用は量的に異なり、一定量以上を投與する時は明らかに睾丸障害を惹起する。この睾丸萎縮作用が下垂体性腺刺激ホルモンの抑制にもとづくことを提唱したのは Moore (1930) である。又睾丸から分泌される男性ホルモンが下垂体に依存し、男性ホルモンの充分にして円滑な生産分泌により副性器機能が保持されていることは周知のことであるが、その他に下垂体に介在なしに直接、睾丸の精子形成にも関与している。即ち Dvoskin (1943), Smith (1944) および Ludwig (1950) 等は pellet あるいはホルモン錠を直接睾丸内に移植して、その周囲に精細管要素の刺激効果を見ており、本邦においても山田等の報告がある。木島 (1955) は Androgen の作用を白鼠睾丸について観察し次のように述べている。即ち Androgen の作用には、上述したような直接作用と性腺刺激ホルモン分泌抑制作用とがあつて、少量投與では後者の作用を主とし睾丸萎縮、精子形成障害を来し、大量投與では性腺刺激ホルモンの欠乏に対し之を代償するに充分な直接作用があるため精子形成を維持し得る。著者は pellet を使用して成熟海狼の睾丸に対する作用を検索した。即ち体重は高い増加率を示したが 睾丸重量は 50mg, 50/3 mg 投與せるものともに減

少し、特に 50mg 投與例で著明であつた。副性器重量は殆ど正常範囲にあり、機能はむしろ高値を示している。この睾丸の萎縮は Moore の唱える下垂体性腺刺激ホルモン分泌抑制に基くものと思われる。著明な睾丸萎縮に拘らず、副性器は重量、機能並に組織的にも変化をみないことは、これらが代償される男性ホルモンの依存するものと解される。睾丸の組織所見は睾丸重量の減少に平行した変化を示し、精細管の縮小、造精機能障害と共に Leydig 細胞の軽度萎縮がみられる。木島は Leydig 細胞の萎縮は血中 Androgen の増加のため起る無為萎縮で、この際脂質が増量するが、これは放出する必要のない脂質を貯蔵しているためと述べている。著者の実験でも一致した成績が得られ Leydig 細胞の萎縮を軽度に認め、脂質沈着は高度であつた。

卵巣ホルモン障害：Estrogen の睾丸に対する作用については Steinach, Kuhn (1926), Laquer and de Jough (1928), Borchardt et al. (1939) 等が卵巣抽出物の投與により睾丸および副性器の萎縮を報告し、その他 Hart, Golding and Ramirez, Wade and Doisy, Spenser, Moore and Price, Gardner, Noble, Korenchevsky, Dennison, del Castillo and Pinto, 本邦では國重、福島等をはじめ近年に至つて朝原、中山、木島等の詳細な報告がある。これら多くの成績にはホルモンの種類、投與量および期間などに多少の異同があるが、発情物質の一定量以上を投與すると体重とともに睾丸重量の減少を来し、精子形成障害を起すことは大体一致した結論である。この睾丸萎縮作用が下垂体性腺刺激ホルモン、特に FSH の分泌抑制によることは Moore, Price の提唱以来疑いのない事実で、垂別白鼠に起る睾丸萎縮が, pituitary and chorionic gonadotropin 投與により防止されるという de Jough (1940) の報告は之を立証している。しかし女性ホルモンにも下垂体の介在なしに直接睾丸に対する作用があり、最近女性ホルモンの睾丸内注入実験が行われている(城戸、森元)。このような女性ホルモンの対睾丸作用とともに副性器に対する影響についても更に詳しい研究がある。即ち卵胞ホルモンの前立腺に対する影響をはじめ指摘した Freud (1933) 以来 Burrows & Kennaway (1934), Gaarenstroom & De Jough (1939), Geissendörfer (1940), 本邦に施ては中山 (1951) の詳細な研究がある。発情ホルモンはその投與量により副性器は却つて増大するが、これは筋結合組織の増殖を主とするもので、投與量を大きくすれば副性器は著明に萎縮し、殆ど去勢の場合と同様の結果にな

と考えられている。著者の実験では Estradin pellet 及び Suron 油溶液を用いたが、何れも体重、辜丸重量は著しい減少を示し、副性器重量は Suron 100mg例では減少し、その他のものは殆ど変化はみられなかった。特に Estradin pellet 例では副性器重量の減少はみられなかったが、組織的には前立腺、精囊腺ともに腺上皮の著明な萎縮性変化をみた。同時に間質結合組織は著しく増殖しており、そのため重量に減少を来さなかったものと思われる。副性器機能はすべて高度に低値を示している。特に重量並に組織的に変化の少い Suron 15mg例も比較的強い機能低下を示している。

辜丸の組織的变化は重量に平行して顕著である。基底膜の肥厚、高度の精細管萎縮と精子形成障害、Leydig 細胞の萎縮性変化と脂質増加、Sertoli 脂質増加と精細胞脂肪変性等である。特に Sertoli 脂質の増量について、Lynch and Scott (1951) は FSH 分泌減少を伴う下垂体機能の低下によるものと解釋し、木島も同様の所見を認めて、FSH 分泌減少のため精子形成障害を来し、sertoli 脂質を供給することが出来ないための貯蔵と考えている。Leydig 細胞については Howard, Sniffen, Simmonds and Albright (1950) 等は FSH の分泌減少が Leydig 細胞の減少萎縮を来し、FSH の分泌と Leydig 細胞数は平行すると述べている。しかし大量の Estrogen を投與すると、期間によって反対に Leydig 細胞が増加することもあり、Burrow Grabstald, Bonser and Robson 等の記載があり、木島も報告している。著者の実験では 1 例やや増加の傾向がみられ、他は減少を示していた。これに対し含有脂質はすべて増加の傾向があった。木島は性ホルモン投與による辜丸脂質の詳細な研究を行って、Leydig 脂質の増加は LH の減少による Androgen 産生低下のためと考え、数種の染色を施行し、増加した脂質は退行性のものであると述べている。Leydig 細胞の刺激に対する抵抗は一般に強く、X線照射とともに女性ホルモンによる同細胞の増殖あるいは腫瘍形成に関する研究は今後の興味ある課題と思われる。

黄体ホルモンと男女混合ホルモン障害：Progesterone は化学構造が発情ホルモンより一層男性ホルモンに類似しており、その生理作用もむしろ男性ホルモンに近い効果を示すものと解されている。Progesterone の辜丸に対する作用については Nelson (1937), Cutuly, Mc Cullagh (1937), Leatham and Brent (1943), Burrow (1940), Selye and Friedman (1941) 等の報告があり、何

れも Androgen に類似した作用を指摘している。著者は辜丸障害を惹起さすべく大量注射 (progenin-suspension 50mg) を行つた。辜丸重量の減少、細精管萎縮と造精機能障害、Leydig 細胞の萎縮、減少の傾向等がみられたが軽度で、副性器重量に変化なく、組織的、機能的にも変化がみられない点、前述した男性ホルモン障害に類似している。

男女混合ホルモンの作用についても Juhn, Amour & Womack (1930) 以来可成りの報告をみる。近時、男性ホルモンに少量の発情ホルモンを混和する時は明らかに協力作用がみられ、男性ホルモン効果に飛躍的好影響を及ぼすことが知られている。実験的に去勢雄鶏に testosterone propionate と同時に少量の estradiol benzoate を混じて投與する時は、鶏冠の肥大は testosterone 單獨投與よりは遙かに強く、混和の比率が 50 : 1 の時に最高で、單獨投與の 2.5 倍に及ぶと言われる。著者の Bisteron 大量投與実験では、辜丸重量の著しい減少、精細管萎縮と高度の造精機能障害を認めた。なお基底膜は肥厚の傾向を示し、Leydig 細胞は萎縮性であるがズダン好性は強い。これに対して副性器重量はむしろ増加の傾向あり、機能も高値を示し、かかる変化は男性ホルモン作用に似ている。

以上、各種性ホルモンを雄性成熟海狗に投與し、検索した結果を小括すると次の如くである。

1. Androgen 投與群では体重の増加に拘らず辜丸重量は著明に減少し、これに平行して組織障害を来す。主要な変化は基底膜の肥厚、精細管縮小と精子形成障害、Leydig 細胞の萎縮と脂質増加等である。副性器重量に変化なく組織的、機能的にも殆ど変化はみられない。

2. Estrogen 投與群では体重、辜丸重量ともに減少、組織障害も高度である。主要な変化は基底膜の肥厚、精細管萎縮と精子形成障害、Leydig 細胞の萎縮、Sertoli, Leydig 脂質の増加と精細胞の脂肪変性等である。副性器重量は投與量により増減するが、組織的・機能的に強い抑制効果がみられる。

3. Progesteron, Bisteron 投與群では何れも男性ホルモン類似の作用、即ち辜丸重量の減少と組織障害があり、副性器抑制はみられない。

4. 投與するホルモンの種類により、若干特徴的所見を得たが、これらは投與量と期間により更に複雑な変化を示すことは云う迄もない。

第 6 章 アレルギー性障害

(Freund 法による辜丸障害)

実験目的：Freund, Lipton 及び Thompson (1953)

は同種の辜丸組織と Adjuvants としてパラフィンと結核死菌と混合した懸濁液を注射して、海狸に Aspermatogenesis を起したと報告した。次で高安(1955)はこの実験を追試し、更に Cortison, ACTH 及び強力ネオミノファーゲンCによる実験的 Aspermatogenesis の抑制作用をみた。このように Adjuvants 法による Aspermatogenesis の発生機轉がアレルギー性的の変化であることはほぼ疑いのないことである。著者はこれらの実験を追試して辜丸の変化と共に副性器の状態を検索し、併せて他の2障害(物理化学的、ホルモン因性)と比較した。

第1節 実験材料並に方法

動物は体重 360～ 640 gの雄性成熟海狸を使用し、最後の抗原注射後、7日から95日の間に屠殺した。

- 1) 抗原作製
 - i) 辜丸を白膜から剝離して細挫し、0.25%石灰酸生理的食塩水と等量混合乳剤とする。
 - ii) 流動パラフィン (85%) と Span 80 (15%) を混和する。
 - iii) 結核加熱死菌(傳研青山B菌)
流動パラフィン— Span 80 混液に結核死菌を10mg/ccの割合に加えて、これに辜丸乳剤を同容量混じ Water in Oil emulsion とする。
- 2) 注射方法
 - i) 第1実験群：抗原を背部皮下に 0.1cc注射、1週間隔で5回、最後の注射後、7日～74日の間に屠殺した。
 - ii) 第2実験群：抗原を鼠徑部皮下に 0.1cc注射、1週間隔で5回、最後の注射後、10日～95日の間に屠殺した。

- た。
- 第2節 実験成績
 - 1) 辜丸、副性器重量とその機能
体重に著変はみられないが、辜丸重量は減少の傾向がある。即ち総数14例中、対照群に比し明らかに減少を示すものは10例で、第2実験群(鼠徑部注射群)は3例共に減少している。これに対し副性器重量は殆ど正常範囲にあり、只第1実験群(背部注射群)の1例に減少をみるのみである。これに符合して副性器機能も殆ど正常値を示す。果糖は第2実験群の1例に著しい低値をみるだけで、他はすべて 100mg以上の値を示し、酸フォ値も明らかに減少を示せるものは兩実験群をつうじて2例のみで、他は 370～ 760K.A.U の間にあり大体正常範囲にある。
 - 2) 肉眼的所見
背部注射群では11例中7例に辜丸萎縮をみるが、一般に軽度で、白膜、実質に特別の所見を認めない。鼠徑部注射群は3例とも萎縮を来し、白膜はやゝ厚く、特に1例は褐色を呈し、萎縮も高度である。
 - 3) 組織学的所見 (Fig. 23～29, 31, 32)
 - i) 第1実験群
 - a) 辜丸、基底膜の肥厚を認めるものが多いが(8/11例)、何れも軽度で1例だけ中等度の肥厚を示している。硝子様変性は少く(2/11例)、精細管は軽度に縮少するものが多い(8/11例)。高度に狭小化、変形せるものは2例である。精子形成機能は全例において種々の程度に障害されている。Freund の判定規準によつて頻度をみると、第1度(+)即ち成熟精子は殆どなく、少数の精細胞の腫張、空胞化、剝脱がみられるものは2例であ

第9表 Freund's Adjuvants 法(体重、辜丸、副性器重量と機能)

動物番号	44	64	65	45	46	26	27	30	32	28	35	53	29	34
体 重 g	460	450	490	440	520	640	600	380	400	500	380	410	640	380
屠殺時体重 g	540	520	550	360	730	530	620	410	450	580	420	480	680	420
抗原注射部位	背部	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	鼠徑部	"	"
屠殺迄の日数	7	7	7	10	12	24	24	24	24	62	74	10	60	95
辜丸重量 右	1.12	0.83	0.95	0.30	1.85	0.81	0.78	0.50	0.40	0.48	0.58	0.23	0.58	0.62
辜丸重量 左	1.15	0.85	1.03	0.35	1.90	0.80	0.80	0.48	0.38	0.50	0.55	0.24	0.56	0.60
辜丸重量係数	0.21	0.16	0.18	0.09	0.26	0.15	0.13	0.12	0.09	0.08	0.13	0.05	0.08	0.15
副性器重量 g	2.58	1.54	2.04	1.65	3.70	2.80	2.70	1.80	1.65	1.10	1.05	1.40	3.40	1.87
副性器重量数	0.48	0.30	0.37	0.46	0.51	0.53	0.44	0.44	0.37	0.19	0.25	0.29	0.50	0.45
果 糖 mg	285	118	128	230	255	235	115	215	118		115	0	187	115
酸フォK A U	467.7	588.9	653.6	377.7	758.5	752.4	693.6	514.9	227.6		396.0	291.2	513.5	485.0

る。第2度(卅)即ち成熟精子は全くないが、あつても極めて少数で、大多数の精細胞に腫張、空胞化、剝脱がみられるものは2例である。第3度(卅)即ち成熟精子は全くなく、精細胞は殆どすべて腫張、空胞化、剝脱を示すものが4例である。第4度(卅)即ち精細管が荒廢して、Sertoli細胞と基底膜のみが残っているものは3例である。Sertoli細胞と基底膜のみが残っているものは3例である。Sertoli細胞の変化を示すものは少く、2例に軽度のhyperplasiaを認めるにすぎない。Leydig細胞は殆ど全例において正常、集団的排列を示して、脂質量にも変化はみられない。間質組織には軽度の細胞浸潤を認めるもの。線維化傾向を認めるもの各々2例で著しい変化はない。ピロニン、メチルグリーン染色によるDNA、RNAはいずれも減少傾向を示し、特に2例(No.64, 65)においてSchneider氏変法による核酸の定量を施行したが、対照に比しDNA、RNAともに低値を示している。

b) 副性器：前立腺、精囊腺ともに間質組織、被膜に異常を認めず。腺上皮の配列も規則正しく複雑に分歧して樹枝状を示し、分泌層並に内容も潤沢で変化はみられない。ただ1例(No.28)に前立腺の萎縮、特に腺上皮の剝脱を認める。

ii) 第2実験群

a) 睪丸：基底膜は3例ともに肥厚し、特に1例は高度である。硝子様変性は2例にみられるが軽度で、精細管は3例とも縮小し、特に1例は極めて小さい。精子形成障害は(卅)が2例、(卅)が1例である。間質の線維化傾向は強く、ゴールドナー氏染色による緑色線維は増加し、特に1例では著明である。この1例だけLeydig細胞の萎縮性変化を認めたが他は2例とも正常像を示している。

b) 副性器、前立腺、精囊腺ともに第1実験群と同様殆ど変化はみられない。ただ1例(No.53)に前立腺において管腔の狭小化と上皮細胞の脱落、染の濃縮を認める。

第3節 考按並に小括

中枢神経組織のEmulsionを猿および海猿に頻回注射して無菌性のEncephalomyelitisを起すことは、Rivers, Sprunt and Berry (1934)等により報告されている。更にAdjuvants法を使用すれば同様の変化はより速かに起つてくると云われる(Kabat, Wolf and Bezer)。同様な現象は睪丸を材料とした場合も起ることがVoi-

son, Dolaunay and Barber等により観察されている。其後1953年 Freund, Lipton 及び Thompson は同種の睪丸組織とAdjuvantsとしてパラフィン油と結核死菌とを混合した懸濁液を注射して、海猿睪丸にAspermatogenesisを起したと報告した。本邦においては1955年高安等の追試がある。このAdjuvants法による睪丸の変化が主として精細胞にあることは特徴的で、Freund, 高安等の実験もこれを認めている。更に高安等はCortison ACTH, SNMCを同時に注射して、発生するAspermatogenesisの抑制効果をみて、この変化がアレルギー性のものであることを裏付けている。Freund等の実験によれば注射後14日から153日の間に剔出した睪丸はすべて1回の抗原注射でAspermatogenesisを示したと報告している。高安等の成績は1~3回の抗原注射で2週から6週の間に観察した8匹中、7匹は完全にして高度なAspermatogenesisを起したという。即ち(卅)が1匹、(卅)が1匹、(卅)が5匹、(一)が1匹となっている。著者の実験では5回の抗原注射を行い7日から95日の間に観察した。即ちFreund, 高安等と同様に背部注射群では11匹中、(十)が2匹、(卅)が2匹、(卅)が4匹、(卅)が3匹で全例に造精機能障害を認めた。別に鼠徑部に注射した3匹では(卅)が1匹、(卅)が2匹で障害は比較的高度であつた。兩実験群をつうじて体重に特別な変化はみられないが、睪丸重量は正常乃至や減少の傾向を示す。組織的主要変化は精細管内にある。即ち精細管は狭小化し、精細胞は種々の程度の変性を示す。Freund等の云う如く、Aspermatogenesisへと発展する病理的变化は成熟精子の数の減少にはじまり、次で精子形成細胞の腫張、空胞化、剝脱が進む。更にその程度を強めてくると精子は完全に欠如し、大多数の精細胞は剝脱、変性し精祖細胞の痕跡を認めるのみとなり、エオジン淡染の網様物質が充満してくる。最も進行した状態では、精祖細胞も消失して、精細管は荒廢し、Sertoli細胞と基底膜のみが残る。このような精細管内変化があるにも拘らず間質には殆ど変化はみられない。即ちあつても軽度の線維化乃至細胞浸潤を認めるのみで、Leydig細胞には変化はみられず、集団的で多数認められ、スダン好性も正常である。睪丸核酸(DNA, PNA)は対照群に比し減少する(詳細は敍室の寺崎が検索して発表の予定)。FreundはこのAdjuvants法による障害の最後の段階では、精細管の数が少く且つ小となり、萎縮した睪丸はfibrosisをきたすと述べている。著者も鼠徑部注射の1例に強いfibrosisを認めた。以上の如き睪丸変化に対して、副性器が如

何なる反應を示すか。Freund 等は精囊腺内の分泌物は多くの場合凝固性で、これは副性器を支配する男性ホルモンの存在を示すと述べている。著者は睾丸と同時に前立腺、精囊腺の重量並に組織の所見を觀察し、更に副性器機能をみて本障害が副性器作用を示さないことを知った。即ち副性器重量は兩実験群14例中、たゞ1例に減少をみたゞけて、他はすべて対照と変化はない。前立腺、精囊腺とも組織的变化は殆どみられない。兩実験群の各1例に腺上皮の剝脱、管腔の狭小化をみたにすぎない。副性器機能は殆ど正常値を示し、総数14例中、2, 3の例外を除いて果糖、酸フォ値ともに正常範囲内にあつた。背部注射群と鼠徑部注射群の間には著しい差異は認めなかつたが、後者には睾丸に対する局所的刺激もあつて、やゝ強い変化をもたらすようである。

以上、雄性成熟海鼠を使用して行つた Freund の Adjuvants 法による結果を小括すると次の如くである。

1. 睾丸重量は正常乃至やゝ減少の傾向を示すものが多く、種々の程度の組織障害を来す。主要な変化は精子形成細胞にあり、これらの変性による Aspermatogenesis の像を呈す。

2. Aspermatogenesis を起す頻度はたかく、5回注射で7日から95日の間に剔除した総数14匹の海鼠睾丸のすべてにみられた。障害の程度は(+)が2例、(++)が2例、(+++)が5例、(+++++)が5例であつた。

3. 組織的に睾丸間質には軽度の細胞浸潤、線維化傾向を認めるものもあるが、一般に変化は少い。Leydig 細胞も障害されない。

4. 副性器(前立腺、精囊腺)は形態的、組織的に殆ど変化なく、その材料も正常範囲内にある。

第7章 総括

緒言で述べたように、睾丸は臨床的には諸種の原因、即ち全身性疾患、内分泌性疾患、局所的疾患、先天性疾患などにより種々の型と程度の障害を起すことが知られている。数種の泌尿器科疾患における睾丸の変化については第2編に於て觀察するが、本編で施行した動物における諸種の実験的方法でも、睾丸障害の種々相を現出せしめ得た。即ち物理化学的、ホルモン因性、アレルギー性の睾丸変化を不妊と男性ホルモン分泌、即ち副性器抑制の有無の立場から觀察した。負荷する刺激因子の強さと期間により、実験結果は更に複雑となるが、惹起せしめた睾丸障害には各々若干の特徴的なものがあり、比較検討すると次の如くである。

体重に変化を及ぼすものはホルモン障害だけで、発情

ホルモン群に減少を認め、男性ホルモン群では高い増加率を示す。他の2障害には殆ど変化はみられない。これに対して睾丸重量はホルモン障害ではすべて減少し、アレルギー性障害ではその変化は区々である。睾丸の組織学的変化は一般に重量の減少とともに増強し、この傾向は特にホルモン障害にみられる。アレルギー性乃至物理化学的障害ではやゝ趣を異にする。即ち物理化学的障害では、実験の種類と方法により異なり、特に血管結紮、ハブ毒は短期間に壊死に發展する強い変化を示す。温度刺激も高温、低温ともに比較的高度の変化を来し、アイソトープ照射がこれに次ぎ、ともに強い細精管内融解性変化を主とする。マレイン酸ヒドラジドは特に精細胞の空胞変性を来す。精管結紮の障害は軽度で精子形成抑制、特に Spermiogenesis の抑制を示すにすぎない。精管結紮を除いてはすべて短期間の觀察で、基底膜、精細管の大きさに著明な変化はみられない。しかしドライアイス刺激4週後の睾丸では重量の減少とともに精細管も狭小となり、ハブ毒、アイソトープ例も期間により萎縮する。造精機能の障害は刺激の種類により特徴的であるが、いずれも成熟精細胞ほど labile であり、従つて成熟精子の減少にはじまり最後に精祖細胞が障害されるようである。これに對し Sertoli, Leydig 細胞は比較的強い抵抗性を示すが、血管結紮、ハブ毒、アイソトープでは比較的早期に変性を来す。精管結紮、マレイン酸ヒドラジド、温度刺激では殆ど変化はない。特に温度が造精機能を高度に障害するに拘らず Leydig 細胞はなお多数認められ殆ど変性を示さないことは、後述するアレルギー性障害とともに興味がある。間質組織の変化は一般に少いが、ハブ毒は特異的变化を招来する。即ち間質血管の崩壊、出血傾向、組織液化融解等の変化である。

ホルモン障害では睾丸重量の減少とともに組織的变化も増強する。即ち発情ホルモンは特に高度で、男性ホルモン 混合ホルモン、黄体ホルモンも量により障害を来す。特に後2者は男性ホルモン作用を示し、混合ホルモンの作用は強く、これに對し黄体ホルモンの作用は軽度である。投與するホルモンの種類、就中量によつて睾丸は種々の程度の変性を着すが、何れも下垂体性腺刺激ホルモン分泌抑制を主因とするもので、この点においてホルモン障害は他の2障害と異なっている。基底膜は肥厚、硝子様変性を示し精細管は著しく狭小となる。特に基底膜は下垂体の影響をうけると云われ、実験的に垂別により肥厚を来し、下垂体ホルモン注射により回復することが知られている。造精機能は精細管の縮小につれて障害も高度となり、成熟精子の減少にはじまり、精細胞

が変性し遂には殆ど Sertoli 細胞のみとなる。Sertoli, Leydig 細胞は精細管要素に比して抵抗性を示すが、これも下垂体性腺刺激ホルモンに影響されることは前述の通りである。即ち一定量以上のホルモン投與により Leydig 細胞も障害を蒙り、この場合多くは原形質が不正形となり核が濃縮して萎縮性となり多くの場合減少の傾向がある。女性ホルモンでは反対に増加の傾向を示すものもあるが、脂質は Sertoli 脂質とともに却つて増加する。木島はこのような脂質の増加は退行性のものであると述べている。特に発情ホルモン投與では Sertoli 脂質とともに精細胞の脂肪沈着も強い。このような所見は第2編の前立腺癌で Suron 投與を行った睪丸組織にもみられ、Lynch and Scott (1950) も同様の観察を行っている。間質には線維化乃至浮腫性変化を認める以外に特別の変化はみられない。

アレルギー性障害として行つた Freund の Adjuvants 法では所謂 Aspermatogenesis を本質的变化としており、上記2障害と趣を異にする。即ち変化は精細管内増生細胞にあり、経過は同じく成熟精子の減少にはじまり、未成熟細胞にも変化がおよび遂には精祖細胞も消失して精細管荒廃を来すが、その間 Sertoli, Leydig 細胞の障害は殆どみられない。基底膜の肥厚はホルモン障害に比して軽度で、精細管内圧の低下が関係すると思われる。精細管は正常大か或は多少減少の傾向を示すのみで、一見した睪丸組織は精細胞が減少して疎な単調な感じをうける。

以上、各障害の睪丸について概述したが副性器に対する作用を重量、組織、機能の立場よりみると次の如くであり、去勢により萎縮し、睪丸障害、特に testicular androgen 分泌源としての Leydig 細胞の影響をうけるとされている。従つて副性器並びに組織的变化は睪丸の態度を2次的に反映し、逆にその機能は睪丸機能をあらわすことになる(志田)。この副性器機能検査法として精囊腺の果糖並に前立腺の酸性フォスファターゼ測定法がある。即ち精囊腺果糖については Mann(1945)により発表され、次で Parson (1950), Gassner, Hill, Sulzberger (1952), 志田, 西村, 瀬川, 雀部等の研究があり前立腺酸性フォスファターゼは Kutscher, Wolbergers (1935) Gutman (1938, 1939, 1940, 1946), Huggins, Russel (1946), Engberg, Anderson, Sury, Raft (1947) 等により研究され、何れも男性ホルモンにより促進的で、この消長を標本とすることが知られている。

物理化学的障害においては副性器に著明な変化はみら

れなかつた。これは睪丸変化を主としたため、短期間に屠殺したものが多くることによる。例えば血管結紮、ハブ毒は一定期間を経過すると睪丸壊死のため去勢に類似した変化を副性器にもたらすであろう。P³² 溶液注入群では重量に著変を認めず、組織的にもその障害は軽度であるが、機能は比較的短期間に低下を示している。温度刺激、マレイン酸ヒドラジド、精管結紮等は何れも副性器に対して殆ど変化を示さない。特に高度の睪丸障害を起したドライアイス刺激でも4週後の副性器に著明な変動をみないことは興味がある。ホルモン障害においては発情ホルモンで抑制作用が強く、男性ホルモン、混合ホルモン、黄体ホルモンでは副性器に変化はみられない。即ち発情ホルモンでは投與量により前立腺は却つて増大するが、これは間質結合組織の増殖で、腺上皮は萎縮、腺腔も狭小となる。投與量の増加とともに著しく萎縮する。機能は比較的早期に低下するようである。男性ホルモン及びこれに類似する混合、黄体ホルモンでは重量、組織変化とともに殆どみられず、機能も正常乃至むしろ亢進している。アレルギー性障害では極く少数の例外を除いて、副性器には重量、組織的变化を認めず、機能も正常範囲内にある。

以上睪丸障害の種々相を各要素について観察すると、

1) 精祖細胞障害を主とするものには温度刺激、精管結紮、マレイン酸ヒドラジド、Freund の Adjuvants 法等がある。2) 精細管萎縮の著しいものとしてはステロイドホルモンが主で、当然精細胞障害を伴う。3) 間質結合組織、血管の変化の著しいものとしてはハブ毒があげられる。4) Leydig 細胞の変化を伴うものは血管結紮、ハブ毒、アイソトープ、ステロイドホルモン等である。脂質の増加は特にステロイドホルモンに著明である。5) 睪丸要素全体の萎縮変性障害は特に発情ホルモン、混合ホルモン、アイソトープ、血管結紮、ハブ毒等にみられる。又、副性器の立場からみると1) 睪丸障害とともに副性器を障害する因子としては発情ホルモン、P³² 等があり、期間によつてハブ毒、血管結紮も当然変化をおよぼす。2) 睪丸障害はあるが副性器障害の殆どみられないものとしては温度、精管結紮、マレイン酸ヒドラジド、Freund の Adjuvants 法、男性ホルモン、黄体ホルモン等がある。3) 睪丸障害が少く副性器に萎縮性変化を示すと云われるものに Castan-Kowa, Honvan があるが、これの睪丸に対する作用は第2編で述べる。

第8章 結 論

睪丸障害の種々相と、それに應じた機能の変化を知ら

んとして本実験を行った。

1. 睪丸刺激の方法としては a) 物理化学的刺激のうち物理的刺激として、高温、低温、ラジオテルミー、 P^{32} 、 Co^{60} 、精索血管結紮、精管結紮を使用し、化学的(薬物的)刺激として、マレイン酸ヒドラジド、ハブ毒を使用した。b) ホルモン刺激として、男性ホルモン、卵胞ホルモン、男女混合ホルモン、黄体ホルモンを使用した。c) 睪丸のアレルギー性障害として、Freund の Adjuvants 法を採用した。

2. 動物は海豚を使用し体量のほか、睪丸は重量、組織所見について、その機能変化の表示として副性器の重量、組織所見、果糖、酸性フォスファターゼを測定した。

3. 物理的刺激のうち血管結紮、温度(電気ゴテ、ドライアイス)刺激、アイソトープは急速に強い障害を睪丸に及ぼす。刺激の強さ、作用時間によつて勿論程度は異なるが、強い変化は壊死で精細管、Leydig 細胞共に変性し、弱い変化では精細管内容の変性が先行する。これらは主として直接的障害作用である。精管結紮の影響は少く、軽度の造精機能障害を認める。Leydig 細胞は比較的抵抗が強い。副性器の変化は短期間ではおこらないが、 P^{32} では早期に機能低下がおこる。これは P^{32} の直接作用があると思われる。精管結紮、温度刺激は比較的長期にわたるも副性器抑制がみられない。

4. 薬物刺激のうち、ハブ毒の直接注入は直接障害に類似した血管毒、細胞毒として作用するらしく前項の変化に類似する。マレイン酸ヒドラジドによる睪丸変化は特異であり精細管内容の変性が主で Leydig 細胞には変

化は少く、副性器の変化も殆どみられない。薬物による睪丸障害の種々相については今後の研究にまきたい。

5. 男、女性ホルモンによる睪丸障害は特徴的である。共に重量の減少、精細管の萎縮が著明で、Leydig 細胞には数および形態に多少の変化がみられるが、脂質の増加があることは両者に共通である。この脂質増加の意義についてはなお疑問がある。副性器は発情ホルモンによつて著明に抑制される。

6. 男女混合ホルモン(Bisteron)は男性ホルモン様に作用し、黄体ホルモン(Progenin)も睪丸には軽度の男性ホルモン作用を示す。

7. Freund 法によるアレルギー性睪丸障害も特異で、精細管要素にのみ障害をきたし、Leydig 細胞には変化がない。従つて副性器にも変化はみられない。

8. 精細管と Leydig 細胞では刺激に対する抵抗性に著明な差があり、前者が敏感である。とくに分化の進んだ精細胞が過敏である。組織的に睪丸障害における基底膜の態度も特徴的である。

9. 本実験においても、Sterility を起し得る刺激として精細管、精上皮の障害をきたす多数の因子をあげ得た。そしてその反応は質的および量的に多種多様である。

10. 発情ホルモン投與で著明な副性器抑制をみたが、男性ホルモンは勿論、種々の理化学的刺激、アレルギー性障害は、睪丸障害はおこすが、ホルモン分泌抑制、副性器抑制が少い点で興味がある。

第2編 諸種泌尿器科疾患における 睪丸組織障害について

第1章 緒言

第1編で数種の実験的睪丸障害について観察したが、臨床的にも先天的、後天的の種々の疾患によつて睪丸は様々の程度に障害される。全身的には、間脳一下垂体一副腎系の疾患をはじめとして、急性熱性疾患、結核、梅毒、悪性貧血、或は癌の如き消耗性疾患 (Bunts)、ビタミン欠乏 (Warren)、其他甲状腺機能低下、肝硬変、慢性アルコール中毒 (Marrow)、阿片、砒素、臭素等による中毒症、敗血症、或種の皮膚疾患等が知られている。局所的には睪丸そのものの疾患、例えば畸形、位置異常、炎症、腫瘍は勿論、其他種々の外的要因 (外傷、温度、放射線、手術等) により影響される。

この様な各種疾患時における睪丸の組織学的研究については多くの報告がある (Weichselbaum 1910, Koch 1910, Simmonds 1921, Morgenstern 1923, 荻原1925, 鈴木1925, Teem 1935, Sniffen, Howard and Simmons 1950, 木島1955, 牧野田1957)。著者は特に吾々が遭遇する数種の泌尿器科疾患における睪丸組織像を観察したので報告する。

第2章 検査材料及び方法

検査材料は7疾患、総数43例で、本検査に使用した睪丸組織はすべて biopsy により採取した。

検査組織は直ちに10%ホルマリン水溶液とカルノア氏液に固定し、第1編と同様6種類の染色を施行した。各疾患の略称は各々第1表に示した。また組織所見で検査対象の増加、減少、変性の程度を表示する基準としては、牧野田に倣つて第2表の如く定めた。

第1表 検査材料及び検査方法

病名 (略語)	年 令	例数	方法
前立腺癌 (PK)	49—81	8	生検
前立腺肥大症 (PH)	57—80	6	"
副睪丸結核 (NT)	19—46	12	"
精索結核 (ST)	20—65	3	"
精液瘤 (SC)	24—44	3	"
陰嚢水瘤 (HY)	21—62	4	"
不妊症 (STER)	26—36	7	"
計		43	

第2表 検索物数量の基準

記号	数	肥厚増殖, 変性	脂 質
一	全く認めない	正 常	全く認めない
十	少 数	軽 度	少 量
廿	中 等 度	中 等 度	中 等 量
卅	多 数	高 度	多 量

第3章 検査成績

第1節 前立腺癌

前立腺癌は8例で、症例は No. 1—61才, No. 17—60才, No. 30—74才, No. 34—61才, No. 49—59才, No. 50—81才, No. 56—49才, No. 57—73才である。そのうち No. 17は片側除癌後に Suron (Hexestrol: 4,4-Dihydroxy-, diphenyl-n-hexane 帝臓) 500mg, No. 34は片側除癌後 Castan-Kowa (Para-hydroxypropionophenone 興和) 70 g, No. 49と No. 50は片側除癌後, Honvan (Diethyldioxystilben-diphosphate, ST52—Asta) 5000 mgを投與して、ホルモン投與前の組織と比較した。検索した睪丸組織所見は症例により程度の差はあるが、これを総括すると大体第3表に示す如くである。

総合所見 (Fig. 35~39)

1) 基底膜: ホルモン剤投與前の所見では基底膜の肥厚は膠原線維を主として、軽度のも2例、中等度のも5例、高度のもの1例で全例に肥厚を認めた。硝子様変性は8例中6例にみられ、ホルモン剤の影響としては特に Suron 500mg投與例 (No. 17) で著しく基底膜の肥厚は高度となり且つ硝子様変性を伴っていた。次で Honvan 5000mg投與例 (No. 49, 50) では軽度の硝子化を示し、Castan Kowa 70 g投與例 (No. 34) では殆ど変化はみられなかった。

2) 精細管の大きさ: ホルモン剤投與前の所見では正常のもの2例、やゝ萎縮せるもの5例、他の1例は極めて小さく、変形を伴っていた。ホルモン剤投與後の所見では Suron 例 (No. 17) の変化が著明で、投與前に比し極度に萎縮し変形している。Honvan 例 (No. 49, 50) では1例 (No. 50) が縮小度を増し、No. 49では変化はみられなかった。Castan Kowa 例 (No. 34) は稍

第3表 前立腺癌の綜合所見

部位		程 度	症 例 番 号	計
基底膜	肥 厚	—		0
		+	1, 17	2
		++	30, 34, 49, 50, 56, (34)	5 (1)
		+++	57, (17), (49), (50)	1 (3)
	硝子様変性		1, 30, 34, 49, 50, 57, (17), (49), (50), (34)	6 (4)
細精管	大 き さ	正 常	17, 34	2
		やゝ小	1, 30, 49, 50, 56, (34), (49)	5 (2)
		小	57, (17), (50)	1 (2)
	造精機能	正 常	17, 34, (34)	2 (1)
		やゝ低下	1, 30, 49, 50, 56, (49), (50)	5 (2)
		低下消失	57, (17)	1 (1)
細精管内細胞	精 子	—	57, (17)	1 (1)
		+	1, 30, 49, 50, 56, (34), (49), (50)	5 (3)
		++	17, 34	2
		+++		0
	精細胞変性	—		0
		+	17, 30, 34, 49, 50, (34)	5 (1)
		++	1, 56, 57, (49), (50)	3 (2)
		+++	(17)	(1)
	Sertoli脂質	—		0
		+		0
		++	34, 49, 56	3
		+++	1, 17, 30, 50, 57, (17), (34), (49), (50)	5 (4)
間質組織	Leydig脂質	—		0
		+	30	1
		++	1, 49, 57	3
		+++	17, 34, 50, 56, (17), (34), (49), (50)	4 (4)
	血管の肥厚	—		0
		+	17, 30, 34, 49, 50, (17), (34), (49), (50)	5 (4)
		++	1, 56, 57	3
		+++		0
	線維の増殖	—		0
		+	17	1
		++	1, 34, 56 (34)	3 (1)
		+++	30, 49, 50, 57, (17), (49), (50)	4 (3)
	硝子様変性		1, 17, 30, 34, 49, 56, 57, (17), (34), (49), (50)	7 (4)

(17) : 片側除睾 + Suron 500mg投与後の反対側辜丸

(34) : " + Castan Kowa 70 g "

(49), (50) : 〃 + Honvan 5000mg "

々萎縮の傾向があつた。

3) 造精機能: ホルモン剤投与前の所見では殆ど正常の精子形成をいとなむものは8例中2例で、他の6例はすべて機能低下の像を示しているが、特にそのうちの1例 No. 57は殆どその機能を失っている。この様な高度

の造精機能障害はホルモン投与後の辜丸所見のうち Suron 例にみられ、投与前の片側辜丸に見られた殆ど正常な精子形成過程は失われ、僅かに Sertori 細胞と未成熟細胞の遺残を認めるにすぎない。Honvan, Castan Kowa, 例ではなお精子形成像を認め、投与前に比較して

機能障害は軽微である。

4) 精細管内細胞：ホルモン剤投與前の所見でも一般に精細胞数は減少し、精子を全く認めないものが8例中1例、他の7例は多少とも精子の存在を示すが、精細胞は明らかに減少して、精細管内容が疎となり、単純化した感がある。精母細胞の分裂像は不明瞭となり、一部原形質の変性したと思われる網様物質が増加している。未熟精細胞は管腔内方に剝脱して、ために配列が不整となっている。ホルモン剤投與例でとくに Suron 投與の所見では投與前はみられた精子は全く消失し、精細胞の変性も極めて高度であつた。Honvan 投與例では2例ともやゝ細胞変性が強まる傾向を認めたが、Castan Kowa 例では変化はみられなかつた。第1編でのべたように Suron 投與の辜丸に対する影響の1つとして、残存精細胞の脂肪沈着も高度となる。即ち Sertoli 脂質と共に精細管内脂肪量の著明な増加を来し、而も脱落細胞に沈着して管内方に移動している。

ホルモン投與前の Pyronine-methyl green 染色 (P. M と略す) による所見では DNA は尚強く染まるものが多いが、RNA は明らかに減少している。

5) Sertoli 及び Leydig 細胞：ホルモン剤投與前の所見では Sertoli 細胞は一部萎縮性のものもあるが、一般老人にみられるように数も多い。又その脂質も Teilum のいう所謂 Senile type に属するが同年令の対照例に比しやゝ増加の傾向がみられた。ホルモン投與群では Suron 例に脂質沈着増加の傾向を認めた。Honvan, Castan Kowa 例でも同様に脂質増加を認めたが、前者に比して軽度である。

Leydig 細胞は1例 No. 30を除いて一般に数も多く大小種々の集団を作り 脂質も豊富で一般健康対照例に比し増加の傾向がある。即ちホルモン投與前の所見では軽度のもの1例、中等度のもの3例、他の4例には高度の沈着を認めた。ホルモン投與群のうち Suron 例ではやゝ萎縮性となるが、なお多数認められたスダン好性はむしろ増強の傾向があつた。Castan Kowa, Honvan 例では殆ど変化は認めなかつた。

6) 間質組織：ホルモン投與前の間質所見は一般に組織増加を来し、軽度の細胞浸潤を伴っているものが多い。血管の肥厚は程度の差はあるが全例に認められた。又間質硝子様変性も部分的な8例中7例にみられた。間質の線維化も著明な変化で、特に4例 (No. 30, 49, 50, 57) は高度で Goldner 氏染色で強い緑色を呈している。ホルモン投與群のうち Suron 例は精細管の

第4表 前立腺肥大症の綜合所見

部位		程度	症 例 番 号	計
基底膜	肥 厚	—	11, 46	2
		+	13, 26, 31	3
		++	48	1
		+++		0
	硝子様変性		13, 26, 48	3
精細管	大 小 さい	正常	11, 26	2
		やゝ小	13, 31, 46	3
		小	48	1
	造精機能	正常	11, 26	2
		やゝ低下	13, 31, 46	3
		低下消失	48	1
精細管内細胞	精 子	—	48	1
		+	13, 31, 46	3
		++	26	1
		+++	11	1
	精 細 胞 変 性	—	11, 26	2
		+	13, 31, 46	3
		++		0
		+++	48	1
	Sertoli 脂 質	—		0
		+		0
		++	11, 31, 46	3
		+++	13, 26, 48	3
間質組織	Leydig 脂 質	—		0
		+	11, 26, 31, 46	4
		++	13	1
		+++	48	1
	血 管 の 肥 厚	—	11, 26, 31	3
		+	13, 46	2
		++		0
		+++	48	1
	線 維 の 増 殖	—	11, 26, 46	3
		+	13, 31	2
		++		0
		+++	48	1
	硝子様変性		13, 48	2

縮小に伴つて間質組織は増加し、強い線維化とともに硝子様変性を示している。Honvan 例では硝子様変性が増強しているが、Castan Kowa では殆ど変化は見られない。

第2節 前立腺肥大症

前立腺肥大症は6例について観察した。症例は No.

第5表 副睾丸結核の綜合所見

部位		程 度	症 例 番 号	計
基 底 膜	肥 厚	一	4, 6, 25, 40	4
		十	5, 10, 14, 35, 36, 38	6
		廿	15, 29	2
		卅		0
	硝子様変性		5, 10, 15, 36	4
精 細 管	大 き さ	正 常	6, 14, 25, 29, 38	5
		やゝ小	4, 15, 35, 36, 40	5
		小	5, 10	2
	造 精 機 能	正 常	14, 25, 38	3
		やゝ低下	4, 6, 29, 35, 40	5
		低下消失	5, 10, 15, 36	4
精 細 管 内 細 胞	精 子	一	5, 10, 15, 36	4
		十	4, 29, 35, 40	4
		廿	6, 25	2
		卅	14, 38	2
	精細胞変性	一	14, 25, 38	3
		十	6, 29, 35	3
		廿	4, 40	2
		卅	5, 10, 15, 36	4
	Sertoli 脂質	一	4, 14	2
		十	6, 25, 29, 36, 38	5
		廿	5, 10, 35, 40	4
		卅	15	1
		一		0
間 質 組 織	Leydig 脂質	十	10	1
		廿	4, 5, 6, 14, 25, 29, 35, 36, 40	9
		卅	15, 38	2
	血 管 肥 厚		15, 29	2
		一	14, 25, 38	3
	線維の増殖	十	5, 6, 40	3
		廿	4, 10, 15, 29	4
		卅	35, 36	2
	硝子様変性		10, 15, 36, 40	4

11-63才, No. 13-66才, No. 26-72才, No. 81-69才, No. 46-57才, No. 48-80才で睾丸組織の綜合所見は第4表の如くである。

綜合所見 (Fig. 40, 41)

1) 基底膜: 基底膜の肥厚は6例中4例に認められたが、比較的軽度で1例が中等度の肥厚を示していた。硝子様変性は半数の3例にみられた。

2) 精細管の大きさ: 正常のものは6例中2例で、3例は少々萎縮、1例は高度に縮小変形を伴っている。

3) 造精機能: 殆ど正常の造精機能を保持するものは

6例中2例、やゝ低下せるもの3例 他の1例は完全にその機能を消失していた。

4) 精細管内細胞: 前立腺癌に比し軽度であるが、精細胞数の減少せるものが多く、6例中4例、このうち1例は著しく少い。精子を全く認めないものは1例である。この1例を除いて精母細胞の分裂像はみられるが、同年令の対照例の如く明瞭にして且つ豊富なのは2例のみで、残りの3例はすべて不明瞭となり、数も少い。精細胞の多くは、空胞化、核の濃縮、剝脱などを来して配列が亂れている。特に No. 48は精細管内細胞は著しい

変性を示し、僅かに Sertoli 細胞と精祖細胞の遺残を認めるのみで他は糸屑状の物質で網様を呈しマロリー染色で赤く染つている。

精細胞の脂肪変性は著明でなく、DNA は比較的濃く染まり、RNA が少いのは癌の症例に類似する。

5) Sertoli 及び Leydig 細胞：Sertoli 細胞は数も豊富で同年令対照例と差異はない。脂質もすべて中等度乃至高度の沈着を示していた。Leydig 細胞は 6 例中 2 例は集団の多数認められたが、他の 4 例は一般に減少の傾向があり集団も小さくなっている。脂質量もこれに準じて疎で、軽度のものが多く 6 例中 4 例を占め、1 例が中等度、他の 1 例が高度の沈着を示した。

6) 間質組織：間質組織は増加の傾向がある。血管の肥厚、線維の増殖は 6 例中 3 例にみられ、うち高度のものが 1 例あった。間質の硝子様変性は 6 例中 2 例にみられ何れも高度の変化を示している。

第 3 節 副睾丸結核

日常吾々が遭遇する疾患で、12 例について検索した。症例は No. 4—28 才、No. 5—21 才、No. 6—37 才、No. 10—19 才、No. 14—20 才、No. 15—44 才、No. 25—23 才、No. 29—46 才、No. 35—42 才、No. 36—31 才、No. 38—32 才、No. 40—43 才である。病変は管腔性に睾丸に波及していくものが多く、本症の睾丸組織像は病期の進行程度により区々である。

総合所見は第 5 表に示した (Fig. 42)。

1) 基底膜：基底膜の肥厚は 12 例中 8 例 (66.6%) で、そのうち 2 例が中等度の肥厚を示している。硝子様変性は 4 例 (33.3%) に認めた。

2) 精細管の大きさ：殆ど正常のものは 12 例中 5 例、やゝ萎縮性のもの 5 例、著しく縮小、変形せるものは 2 例である。即ち全体の 58.3% が精細管の萎縮傾向を示した。

3) 造精機能：規則正しい精子形成像を認めるものは 12 例中 3 例 (25%) で残りの 9 例は機能低下を示している。特に 4 例は高度の障害を来している。

4) 精細管内細胞：精子を豊富に認めるものは 12 例中、僅かに 2 例で、他の 10 例中、2 例はやゝ減少、4 例は極く僅かに認められるにすぎず、残りの 4 例では全く見られない。これに符合して精細胞も種々の程度の変性を示している。即ち高度の変性を示すものは 4 例で、これらは Sertoli 細胞、精祖細胞の一部を遺残するだけで、精母細胞以下の造精細胞はすべて変性、消失してエオジン淡染の網様物質が管内腔を占めている。中等度の

変性を示すものは 2 例で、少数の精母細胞と共に精娘細胞まで認めるが、それ以後の過程が不全に陥り、従つて精子はあつても極めて少く、所謂 Aspermiogenesis の像を示している。軽度の変性は 3 例にみられた。即ちこれらでは精細胞数が減少して、細胞間隙が廣く、分裂像の不明瞭化、細胞原形質の融解、未熟細胞剥脱による配列不整等の変化を主とし、対照例に比して不定形網様物質が増加してくる。残りの 3 例では殆ど変化はみられない。

P.M 染色による DNA、RNA の変化もほぼ細胞変性に準じており、特に RNA の減少が先行する様である。

5) Sertoli 及び Leydig 細胞：年齢が一般に青壮年層であるだけに、前 2 者に比して Sertoli 細胞脂質は少ないものが多く、同年令の健康対照例と変化はない。只高度の精子形成障害を示すものに Sertoli 脂質の増加を認めた (No. 5, 10, 15 は年齢の割に脂質沈着が多い)。

Leydig 細胞も強い抵抗性を示し、2 例だけ萎縮性、減少の傾向をみたが (No. 10, 35)、他はすべて集団性で数も多い。含有脂質量も Sertoli 細胞に比し多く、中等度から高度の沈着を認めた。

6) 間質組織：程度の差はあるが、一般に間質組織が増加の傾向を示し、特に炎症性細胞浸潤 (多核白血球、類上皮細胞、リンパ球、プラズマ細胞、単球等) がみられることは特徴的である。中には No. 15 のように結核性病変が睾丸実質に波及して、結節形成を認めるものもある。このような病巣に近いところ程、精細管の荒廃が著しく、これに代つて間質組織が増加し、高度の細胞浸潤、或いは線維化を来している。従つて同じ睾丸組織でも病変の波及程度により、局所的に障害の強弱が見られる。一般に間質の線維化傾向がみられ 12 例中 9 例、このうち 2 例は特に高度の線維増殖を示し、Goldner 氏染色で濃い緑色に染まつている。4 例は中等度、3 例は軽度に線維の増殖を認めた。血管の肥厚は 2 例にみられ、硝子様変性は 12 例のうち 4 例に認められた。

第 4 節 精索結核

精索結核は症例 No. 16—65 才、No. 21—28 才、No. 33—20 才の 3 例について検索した。

睾丸に対する影響は症例により異なり、1 例は高度障害、1 例は軽度、他の 1 例には殆ど変化はみられなかった。

代表的症例における組織所見 (No. 16, Fig. 43)

基底膜は膠原線維を主として、中等度に肥厚し、部分

的に硝子化している。精細管は高度に萎縮、変形して一部荒廃している。造精機能は著しく低下している。即ち精細管内細胞数は極めて少く、殆ど Sertoli 細胞のみで、僅かに精祖細胞を認めるものもあるが少い。残存未熟細胞は基底膜を離れて、エオジン淡染網様物質の中に点在し、膨化、空胞化を来している。Sertoli 細胞はやゝ萎縮して、核は濃縮しているが、脂質沈着は比較的多い。Leydig 細胞は増殖せる円形細胞とともに尚多数見られるが、脂質は比較的小さい。間質血管は肥厚し、炎症性細胞浸潤を認める。間質の線維もやゝ増殖、部分的に硝子様変性を認める。

No. 21には著しい変化はみられないが、造精機能がやゝ低下している。主な変化は精上皮の配列不整と精母細胞の空胞変性であるが、精子は尚少数認められる。間質には軽度の細胞浸潤と線維化を見るのみで著しい変化はない。残りの1例 (No. 33) は殆ど正常である。

第5節 精液瘤

精液瘤は症例 No. 45—44才, No. 42—29才, No. 51—24才の3例について検索した。比較的稀な疾患であるが、病巣の部位、程度により睾丸に影響を及ぼすものと思われる。3例のうち1例は中等度の障害を示し、他の2例には著明な変化は認められなかった。

代表的症例における組織所見 (No. 45)

基底膜は中等度に肥厚し、硝子様変性を認める。精細管の大きさは縮小し、造精機能は著しく低下している。即ち精細胞は減少して、精祖細胞、若干の精細管に精母細胞まで認められるにすぎない。之等残存精細胞の多くは核が濃縮し、原形質は空胞化、崩壊を来して内腔に脱落、配列は全く不能となっている。Sertoli 細胞は殆ど正常、脂質は中等度にみられる。間質の線維は中等度に増殖し、硝子様変性を伴っている。Leydig 細胞はやゝ萎縮、減少の傾向があるが脂質量は中等度である。

他の2例 (No. 42, 51) には殆ど変化はみられない。只、精細管の大きさがやゝ萎縮性で、軽度の精細胞変性を伴っているが、精子はなお豊富にみられ、Leydig 細胞にも変化はない。

第6節 陰嚢水腫

フィラリヤ性のものを含めて、しばしば遭遇する疾患である。症例, No. 20—62才, No. 24—21才, No. 43—34才, No. 58—44才の4例について検索した。本症も睾丸、あるいは血管の圧迫によつて影響を及ぼすものと思われる。従つて水腫の程度と期間により障害も種々である。4例のうち2例は高度の障害を来し、1例は軽度、他の1例は殆ど変化は認められなかった。

代表的症例における組織所見 (No. 43, Fig. 44)

基底膜の肥厚は極めて高度で Goldner 氏染色で濃緑色の厚い壁状を呈し、硝子様変性も高度である。精細管は萎縮して且つ不規則に変形している。造精機能は殆ど消失し、精祖細胞を残すのみで、精母細胞以下は殆ど見られない。残存細胞の核は濃縮して、管内方に剝脱、網様物質は増加している。Sertoli 細胞はやゝ萎縮し、脂質量は少い。間質組織は増加し、細胞浸潤を伴っている。Leydig 細胞は殆ど変化なく、脂質は中等度に沈着している。間質の硝子様変性は比較的高度で、部分的に線維化を認める。

No. 20もこれに類似して高度の障害を示した。No. 58は造精機能がやゝ低下し、基底膜の軽度肥厚と間質の硝子様変性、線維化を認めるのみで、障害は軽度である。

No. 24は殆ど正常の組織像を示している。

第7節 不妊症

不妊を訴えて来院し、精液検査で Azospermia、或は Oligospermia を呈したものの5例 (症例: No. 23—36才, No. 32—29才, No. 44—33才, No. 54—34才, No. 59—32才), impotence を主訴としたものの2例 (症例: No. 27—32才, No. 39—26才), 合計7例を一群として検索した。不妊を主訴とせるものは5例ともに種々の程度の睾丸障害を示し、impotence を主訴とせるものは1例が高度の障害を呈し、他の1例は筋萎縮性側索硬化症の患者で睾丸組織に著変は認められなかった。

代表的症例における組織所見 (No. 44, 職業: 汽罐士, 主訴: 不妊)

基底膜は中等度に肥厚し、一部硝子様変性を認める。精細管はやゝ萎縮して変形を来す。造精機能は殆ど消失している。即ち精細胞は認め難く、殆ど Sertoli 細胞のみとなり、極く少数の精細管に剝脱せる精細胞の遺残をみるのみで、管内はマロリー染色で赤色の糸屑様物質で充満している。間質は部分的に硝子様化し、且つ血管の肥厚を認める。Leydig 細胞は数、形態ともに正常で、脂質量にも異常を認めない。所謂、実質の硬化性萎縮である。

No. 23の所見は、精細管内には第2次精母細胞まで認めるが、それ以後の過程が障害されている。間質の変化はない。所謂、Aspermiogenesis の像で、障害は軽度である (Fig. 45.)。

他の3例 (No. 32, 54, 59) もこれらに類似した変化を示し、種々の程度の精子形成障害を来している。何れも精細管要素の障害を主とし、間質の変化はなく、あつ

ても極めて軽度で、特に Leydig 細胞には殆ど変化はみられなかった。5 例中 3 例について精液果糖量、酸性フォスファターゼ値を測定したが変化はみられず、すべて正常範囲の値を示した。

No. 39 (職業：会社員，主訴：impotence)

基底膜は軽度に肥厚し、硝子様変性はみられない。精細管はやゝ萎縮傾向があるが著明でない。精細胞は極めて少く、管腔内は疎となり、Sertoli 細胞と精祖細胞を認めるのみで、分裂像は全く認められない。間質は部分的に線維化傾向を示し、Leydig 細胞は萎縮性で、且つ減少し、脂質沈着も極めて軽度である (Fig. 46.)。

第 4 章 総括並びに考按

以上私の経験した数種の泌尿器科疾患について、辜丸組織の形態学的検索を行い、各々の疾患における組織像を既述した。

第 1 編にのべた如く、性腺の中樞をなす辜丸の障害を系統化することは仲々困難である。近時内分泌学の進歩に伴つて Nelson, Heller, Howard 等によりホルモンの立場より追求する研究が進められ、之に対して Hotchkiss, Charny, Albert, Sniffen 等は辜丸の病理組織学的変化を直接検索して 辜丸障害の原因並に発生機序を判定すべく試みている。著者は第 1 編において物理化学的ホルモン因性、アレルギー性の 3 障害を実験的に惹起せしめて、その変化を検討し、若干特徴的知見を得た。本編では検索した泌尿器科領域における辜丸組織についても、各々それを何れの範疇に属すべきか疑問の点が少くない。

既述の如く辜丸は、精細管と間質組織の 2 大要素からなり、この兩者の刺激に対する抵抗性乃至反應は一樣でない。採取せる 7 疾患、43 例の辜丸組織を各要素について、疾患別に比較すると次のようである。

1. 基底膜について

基底膜の肥厚並に硝子様変性は、正常人でも老人性変化として約半数に見られるが 顯著なものは辜丸の原発

性萎縮 女性ホルモン投與辜丸、陰嚢水瘤辜丸にみられた。一般に基底膜は非常に不安定で各種疾患時、比較的若年者にも肥厚、硝子様変性が見られ、又下垂体剔除によつても起る。冬眠動物の冬眠期に肥厚し、春に恢復すると云われる。この様な基底膜の変化は精細管内精子形成と関係があり、Warren O, Nelson によると基底膜の肥厚が全精細管の 10% 以上に認められる時は、この結合織の介在と血流供給不全のため、精上皮も自然、障害されて妊孕力の低下を来すと云つている。又逆に精上皮細胞減少による管腔内圧の低下が肥厚の原因となることもあると云われている(木島)。著者の症例でも精細胞の減少と基底膜の肥厚は相伴つており 兩者の因果關係の存在を思わせる。

著者の 43 例の辜丸組織においても、基底膜の変化は比較的頻度が高く、疾患別に表示すると第 6 表の如くである。

基底膜の肥厚は 43 例中、31 例 (72.1%)、硝子様変性は 23 例 (53.5%) に認められる。特に肥厚の高度なるものは 3 例 (7.0%)、中等度のもの 14 例 (32.6%)、軽度のもの 14 例 (32.6%) である。特に前立腺癌のホルモン投與例では、基底膜の肥厚は顯著となつている。

老年期の疾患である PK, PH は肥厚、硝子様化を示すものが多く、特に PK は PH に比して高度である。Sommers は 57 例の PK 患者の辜丸組織を検索して 73% にその肥厚を認め、Wildegans は 77%、牧野田は 92% に認めたと報告している。著者は 8 例中全例に肥厚を認め、そのうち軽度のもの 2 例、中等度 5 例、高度 1 例、特にホルモン投與例のうち、Suron 例は著しい肥厚を示した。Honvan 例もこれに次で肥厚は強く、Castan Kowa 例では殆ど変化はなかつた。硝子様変性は 8 例中 6 例に認められた。PH では、Sommers は 50%、牧野田は 56% に認めたとのべているが、著者は 6 例中 4 例に肥厚を認め、硝子様変性は 3 例にみられた。HY, STER も基底膜の変化を示すものが多く、前者では 4 例中、3

第 6 表 基底膜 の 変 化

	程 度	疾 患							計	%
		P K	P H	N T	S T	S C	H Y	S T E R		
肥 厚	一		2	4	2	2	1	1	12	27.8%
	十	2	3	6			1	2	14	32.6%
	廿	5 (1)	1	2	1	1	1	3	14 (1)	32.6%
	卅	1 (3)					1	1	3 (3)	7.0%
硝子様変性		6 (4)	3	4	2	1	3	4	23 (4)	53.5%

註。() はホルモン (Suron, Honvan, Castan-Kowa) 使用症例。

第7表 精細管の大きさ

疾 患 程 度	PK	PH	NT	ST	SC	HY	STER	計	%
正 常	2	2	5	1	1	1	1	13	30.2%
やゝ小	5 (2)	3	5	1	2	1	3	20	46.5%
小	1 (2)	1	2	1		2	3	10	23.3%

例に肥厚及び硝子様変性を認め、後者では7例中、6例に肥厚を、4例に硝子様変性を認めた。NTは12例中8例が肥厚を示し、ST、SCは3例中、各々1例が肥厚を示している。硝子様変性は一般に基底膜の肥厚に比して少い。

2. 精細管の大きさ

精細管も刺激に対しては比較的不安定で、管内容の変化とともに萎縮傾向を示す。各疾患時における精細管の大きさは第7表の如くである。

総数43例中、萎縮傾向を示すもの30例(69.8%)、そのうち、やゝ小となれるもの20例(46.5%)、更に萎縮、変形せるものは10例(23.3%)である。

疾患別にみると STER 群は7例中、6例が縮小し、特に3例は高度である。他の疾患群では殆ど同率で、何れも正常のものに比し萎縮傾向を示すものが多い。特に NT では高度の間質内細胞浸潤のため置換され、強く圧排された感じのものが2例ある。この様な傾向は著者が別に報告した睾丸間細胞腫瘍(ホと臨：5, 8, 37, 昭32)にもみられた。即ち一部抵抗性を示して腫瘍集の中に精細管の遺残を認める部分もあるが、殆どが置換され、或は置換の途上にあつて高度に縮小、ヒアリン化を示していた。PK 群では8例中6例に萎縮を認め、ホルモン投與例では、特に Suron 例にその傾向が著しい。Honvan, Castan Kowa 例では強い萎縮は認められない。

3. 造精機能

一般的にみた精子形成像であるが、刺激に対する抵抗性は弱く、機能は容易に障害される。各種疾患時における精子形成機能を3種にわけると第8表の如くである。

総数43例中、精子形成障害を認めるものは31例(72.1%)で、精細管の萎縮性変化に先行する感受性の高い要素である。このうちやゝ機能低下を示すものが17例(39.5%)、低下、消失せるものは14例(32.6%)である。

一般に造精機能は、正常人でも老人性変化として低下する。Engle (1939) は70才以上の健康老人について検索し、その半数以上に精子形成は認めたが、機能は明らかに低下していたと述べている。Griffiths, Sommers 等も老人睾丸の造精機能低下について言及しているが、特に前立腺癌患者は対照例に比し、機能障害が強い傾向がある。Wildegans, Sommers, 牧野田等も自験例を観察してこのことを認めている。著者の PK 患者8例では、殆ど正常の機能を保持せるものは2例で、他の6例は機能低下、このうち1例は完全に機能を消失していた。ホルモン投與群では、Suron 例において造精機能は高度に障害される。これに対して Honvan 及び Castan-Kowa 投與睾丸には何れも著しい変化がみられないことは興味がある。前者は Stilbesterol-diphosphate で1種の発情ホルモンであり、これにより前立腺癌は、睾丸の萎縮のないことは、本ホルモンが前立腺親和性があるということの外に、発情ホルモンが下垂体を介してゴナドトロピンの分泌を抑制し二次的に睾丸の萎縮をきたすという説に一抹の疑義を抱かせる。Castan-Kowa は Diethyl stilbestrol に似て殆どその半分の型をしている下垂体抑制剤であるが、この場合も睾丸萎縮がみられなかつたことも同様である。この両者が睾丸に対して強い障害をきたさないことについて、その機轉は未だ明らかでない。只 Honvan は前立腺組織以外の臓器組織においては磷酸基分離は起らないので Estrogen 作用は極めて少いと説明され、Castan-Kowa については、下垂体を抑制するためには大量の Estrogen や Androgen を用いても目的を達することが出来るが、この場合は当然、性器に対して強力な末梢作用を及ぼす。かゝる副作用のない点、即ち下垂体抑制作用のみを残し、末梢作用を欠くものと云われている。小林等の成熟ラッテに1日、120mg、30日投與の実験では副性器の萎縮は早期に起り、睾丸萎縮は

第8表 造 精 機 能

疾 患 程 度	PK	PH	NT	ST	SC	HY	STER	計	%
正 常	2 (1)	2	3	1	2	1	1	12	27.9%
やゝ低下	5 (2)	3	5	1		1	2	17	39.5%
低下消失	1 (1)	1	4	1	1	2	4	14	32.6%

4 カ月を経て除々に現れるが 組織的には殆ど変化はないと述べている。

前立腺肥大症については、Sommers は51例中、41例に、牧野田は24例中、7 例に機能低下を認めている。著者の例では 6 例中4 例に機能低下を認め、そのうち1 例は高度の障害を示した。一般に造精機能低下は癌と同様大多数に認められると云われるが、障害程度の差については、症例も少く断じ難い。不妊を主訴とした5 例は総てに機能障害を認め、特に3 例は著しい低下を示している。また impotence を訴えた2 例のうち1 例は、後述する如く、間質の変化と共に造精機能も完全に消失していた。次でNT では12例中 9 例に機能障害を認め、副睪丸の結核性変化が睪丸の造精機能に及ぼす影響の比較的大なるを知った。ST, SC, HY も各々 3 例中2 例、3 例中1 例、4 例中3 例に機能低下を認め 精路閉塞、或は圧迫刺激に対しても造精機能は影響をうけ、不妊を招来するものと思われる。

4. 細精管内細胞

一般的にみた Spermatogenesis の態度は上述したが、疾患時における精子数、精細胞の変性を表示すると第9 表の如くである。

総数43例のうち、精細胞の変性像を認めるものは35例 (81.4%) で障害される睪丸要素のうち最も高い数字を示している。即ち諸種刺激 に対し感受性の強い精細管要素の障害は先ず精細胞の軽度の変性にはじまり、精細胞の減少と共に漸次精子も消失する。因に表の精細胞変性の程度 (十) は、軽度で部分的に精細胞の変性あり精母細胞の分裂像も比較的明瞭であるが、一部空胞化、核の濃縮を示し、特に未熟細胞の剝脱のため排列が亂れているもの、 (卅) は中等度で大部分の精細胞が腫張、空胞化、核の濃縮を示し、排列不整とともに精母細胞の分裂像が不明瞭のもの、 (卅) は変性高度で殆ど

Sertoli 細胞、時に若干の精祖細胞を認めるのみで管内はエオジン淡染網様物質が著明に増加しているもの、これらに対して、 (一) は精細胞変性が殆ど認められず、規則正しい Spermatogenesis をいとなむものを指している。43例のうち (一) は8 例 (18.6%)、 (十) は15例 (34.8%)、 (卅) は10例 (23.3%)、 (卅) は10例 (23.3%) である。PK は8 例ともに変性を認めた。ホルモン投與例では Suron 例に極めて高度の変性がみられた。PH では6 例中4 例が変性を示し、うち1 例が (卅) に屬し、NT は12例中9 例で、うち4 例が (卅) に屬する。STER では7 例中6 例が変性を示し、而も比較的高度のものが多い。当然の事乍らこれら精細胞の変性に伴って精子は減少する。総数43例中、豊富に精子を認めるものは6 例 (13.9%) にすぎない。之に対し精子を全く認めないものは14例 (32.6%)、存在するが対照例に比して少いもの16例 (37.2%)、可成り認められるもの7 例 (16.3%) となっている。PK, PH では老年に拘らずなお精子を認めるものが比較的多く各々1 例において消失を認めた。STER では7 例中、4 例に精子欠如があり、2 例も減少している。NT では12例中4 例、ST, SC は各1 例、HY にも2 例が精子欠如を示している。

5. Sertoli 細胞及びその脂質

Sertoli 細胞は支持細胞とも云われ、基底膜に近く存在する。本細胞は年令によつてその脂質量に変化があり、これに関しては Lynch, Scott, Teilum, 木島等の代表的研究がある。即ちLynch, は胎生2 カ月より84才に至る168例の睪丸組織を検索し、Sertoli cell lipid (SCL と略す) は15才頃より少量宛あらわれ年令の増加とともにゆるやかなカーブを描いて増加する。又 Teilum は生後より88才に至る32例の脂質量を検査し次の3 型に分類している。即ち1) infantile type : 生後より思春期迄にみられるもので、殆ど脂肪を認めないもの。2) adult ty-

第9 表 精子数、精細胞の変性

		PK	PH	NT	ST	SC	HY	STER	計	%
精 子 数	一	1 (1)	1	4	1	1	2	4	14 (1)	32.6%
	十	5 (3)	3	4	1		1	2	16 (3)	37.2%
	卅	2	1	2		1	1		7	16.3%
	卅		1	2	1	1		1	6	13.9%
精細胞変性	一		2	3	1		1	1	8	18.6%
	十	5 (1)	3	3	1	2	1		15 (1)	34.8%
	卅	3 (2)		2		1	1	3	10 (2)	23.3%
	卅	(1)	1	4	1		1	3	10 (1)	23.3%

第10表 Sertoli cell lipids, Leydig cell lipids

		PK	PH	NT	ST	SC	HY	STER	計	%
Sertoli cell lipid	—			2				1	3	7.0%
	+			5	2	2	2	4	15	34.9%
	++	3	3	4	1	1	2	2	16	37.2%
	+++	5 (4)	3	1					9 (4)	20.9%
Leydig cell lipid	—								0	0
	+	1	4	1	2	2	2	1	13	30.2%
	++	3	1	9	1	1	2	4	21	48.8%
	+++	4 (4)	1	2				2	9 (4)	20.9%

pe (androgenic type) : 13才から55才頃迄にみられるもので, SCL が漸次増加するもの. 3) senile type (estrogenic type) : 60才以後にみられるもので SCL が著明に増加するもの. 木島の報告もほぼ同様で38才頃より次第に増量し, 老年期になるに従い著しく, 増加した脂質顆粒は漸次粗大化すると述べている. 第1編で述べた様に本細胞の刺激に対する抵抗性は, 他の睾丸要素に比して強く, 特別の因子 (精索血管結紮, ハブ毒等の如き壊死作用を来すもの), 或はその他の高度の睾丸萎縮の際に変化する. 各種疾患における SCL に関しては木島の報告があり, 敗血症, 悪性腫瘍, ある種の循環器疾患, 前立腺肥大症, 副睾丸結核等において SCL の増加を認めたと述べている. 著者の泌尿器科疾患における Sertoli 細胞は高度の睾丸障害を示すものでも抵抗性を示して残存するものが多く, 只数例にその萎縮と脂質の増加を認めるにすぎない. 各種疾患における SCL を表示すると第10表の如くである.

PK, PH は何れも老令期にみられる疾患だけに Sertoli 細胞の脂質沈着はともに極めて高度である. PK 患者の Suron 投與例では更に著しい脂肪の蓄積を認め, 同時に残存精細胞も強いスダン好性を示して, 管内性移動を来している. Honvan, Castan-Kowa 例も Suron より軽度であるが, ともに SCL の増量を示している.

PK と PH の SCL については諸家の報告があるが一致した意見はない. Lynch, Scott 等は兩者の間に特別な相違はないと述べている. 著者の症例は例数が少く断言出来ないが, 一般に同年令対照に比し PK, PH の SCL は増加の傾向がみられる. 他の疾患群では年令も比較的若く, 脂質沈着も軽度である. 只, 造精障害の高度な NT の3例, (うち1例は高度の脂質増量), ST, SC, STER の各1例に SCL の増加の傾向を認めた.

6. Leydig 細胞及びその脂質

Leydig 細胞は間質組織に在り, 男性ホルモン分泌に関係のあることは周知のことで, 1850年, Leydig が自らの発見した Leydig 細胞内に脂質の存在を認めて以来, Leydig cell lipid (LCL と略す) に関しては多くの研究がある. Leydig 細胞内に生理的に脂質の存在すること, およびこれが生理機能に関係があるということについては略々疑う余地がないが, その数並に脂質の消長についてはかなりの意見の相違がある.

Lynch, Scott は胎生期に存在する LCL は1年をすぎると減少し, 9才時には殆ど消失, 其後再び上昇し急激なカーブを描いて17才頃最高に達し, 35才頃迄続く. 其後は年令の増加とともに漸減する. これは前述の SCL と趣を異にし, 思春期には LCL が多く, 高令になるに従い SCL が多くなると述べている. 木島は Lynch 等の意見と同じで, 9才で消失, 13才より増加し19才で最高に達し, 45才を越えると減少しはじめる. 而して思春期より性成熟期においては Leydig 細胞数と LCL はほぼ平行的関係を保つと述べている. 各種疾患時における Leydig 細胞並にその脂質については古くより多くの研究がある. Thaler (1904) は急性疾患では影響なく, 慢性疾患では50年以後に増量するとのべ, Morgenstein (1923) は急性熱性傳染病では LCL は消失すると云っている. 大家, 桐沢 (1927) は疾患と Leydig 細胞とは別の関係はないと報告している. 其他, 木島 (1955) は急性傳染性疾患, 結核性疾患, 悪性腫瘍, 前立腺肥大症等数種の疾患の Leydig 細胞を観察し, 一般に慢性疾患では脂質の増量と顆粒の粗大化が著明で, 或種の皮膚疾患では反対に減少を認め, セミノームでは Leydig 細胞の増殖があるのに脂質は著しい減少を示したと述べている. Ashbel, Cohen, Seligman, 石橋等多数の報告があるが, かなり意見を異にし一概に関係づけられない場合が多い.

著者は特に数種の泌尿器科疾患における Leydig 細胞について検索したが、前記精細管要素が反応しやすいのに対して、Sertoli 細胞とともに抵抗性の強い要素に属している。脂質については第10表に示した。総数43例のうち強い変化を示すものは PK の Suron 投與例と impotence を主訴とせる1例である。共に少々萎縮性となり、前者においては尚多数認められ、脂質も却つて増加を示したが、後者では細胞萎縮とともに数も少く、脂質も極めて軽度の沈着を示すにすぎない。Leydig 細胞と脂質に関して興味ある所見は、著者の別報した睾丸間細胞腫瘍の1例にみられた。即ち Leydig 細胞は腫瘍状増殖を示して団塊を形成しているが、含有脂質量は少く、淡いスダン好性を認めるにすぎない（ホと臨：5.8, 37, 昭32）。次で興味あることは PK が PH に比し Leydig 細胞の数、脂質量共に多いことで、前者は8例中廿～卅が7例、十が1例であるのに対し、後者は廿～卅が2例、十が4例となっている。数も概ね平行関係にある。Lynch and Scott は PK と PH の間に特別の変化を認めなかったと報告し、Teem も同様の意見を述べている。牧野田は PK 13例、PH 24例を検索して、前者において Leydig 細胞の数及び脂質の増加が著明であると報告している。著者の症例は少いが大体これに一致した。第1編でものべた様にステロイドホルモン投與は一般に SCL と共に LCL も増量の傾向にあり、この所見は前記 PK の Suron 投與例に著明であつた。他の疾患においては略々年令に應じた態度を示したが、NT の2例、STER の2例に脂質の増量を認めた。

7. 間質組織

間質組織の主なる変化は、血管の肥厚、線維の増殖、硝子様変性等でその他稀に液状物を充したり、膠原様物が沈着したりすることもある。著者の43例についてみると PK に最も変化多く殆ど全例に血管の肥厚、線維増殖、硝子様変性を認める。PH は之に次ぎ血管の肥厚が3例、線維の増殖も3例、硝子様変性を2例に認めた。次で特徴的变化は NT, ST に見られる。即ち精細管萎縮に平行して間質組織が増加し、著しい遊走細胞の浸潤を認めた。線維化傾向もかなり多く、硝子様変性は12例中4例にみられた。他の疾患群においても症例により、強い硝子様変性と部分的線維化をみる。間質組織は精細管要素について比較的变化に富み、泌尿器科疾患においてもかなりの頻度にその変化が認められる。

以上各種泌尿器科疾患における睾丸組織を各要素について比較検討した。最近、森（1957）は Sniffen, How-

ard, Simmons (1951), Albert et al. (1953) 等の睾丸 Biopsy による組織形態学的所見を基礎として睾丸障害を次の3型に大別している。即ち A型は間質組織は正常で精細管にのみ不全を証明するもの、B型は精細管は正常であるが、間質組織のみが選擇的に障害されるもの、C型は精細管、間質組織が共に不全像を呈するものである。而して自家症例32例について検索し、C型が最も多く24例（75%）、次でA型が6例（18.8%）、B型は僅かに1例（3.1%）の結果を得たと報告している。著者の泌尿器科疾患43例においてもC型に属するものが最も多く、障害を示す大多数は本型に属する。只、不妊症群にA型に属するものを認めたにすぎない。B型に属するものは森の云う如く少く1例も認めなかった。

第5章 結 論

著者は日常吾々が遭遇する数種の泌尿器科疾患43例の睾丸 Biopsy を施行し、一般組織学的観察を行った。

1. 各種睾丸要素のうち、刺激に対する感受性は一般に精細管要素に強く、特に精細胞の変性、基底膜の肥厚、精細管萎縮と進むものが多い。間質組織は精細管要素に次いで変化しやすく特に血管の肥厚、線維の増殖、硝子様変性、細胞浸潤が主要な所見である。之に対し Sertoli, Leydig 兩細胞は症例により時に萎縮、或は数並に脂質の増減を示すのみでその抵抗性は極めて強い。

2. 前立腺癌の症例においては、一般に睾丸障害は強い。特に基底膜の肥厚、造精機能の低下、Leydig 細胞の数並に脂質の増加を示すものが多く、間質血管の肥厚、線維化、硝子様変性も著明なものが多い。

3. 発情ホルモンの影響は Suron 投與例に著しく、基底膜の肥厚と硝子様変性、造精機能の消失、精細管の高度萎縮を認めた。Leydig, Sertoli 脂質はともに増加し、特に後者は著明である。間質組織は線維化傾向を増し、同時に高度の硝子様変性を示した。之に対し Honvan, Castan Kowa の睾丸に対する作用は軽微である。このことは発情ホルモンの睾丸萎縮機轉に関して興味ある問題である。

4. 前立腺肥大症においては、前立腺癌に準じた睾丸障害を示すが、一般に癌に比し軽度である。Leydig 細胞は癌に比し少く、脂質沈着も軽度のものが多い。

5. 副睾丸結核および精索結核では症例により正常のものより高度の障害を来すもの迄区々であるが、精子形成障害を認めるものがかなり多い。Sertoli, Leydig 兩細胞とも著明な変化はみられないが、症例により、特に造精機能障害高度のものに脂質の増加を認めた。特徴的

Fig. 1 高温（電気ゴテ） H.E. 10×10
壊死性変化と精細胞融解

Fig. 2 高温（超短波） H.E. 10×10
精細胞の減少，空胞変性

Fig. 3 低温（ドライアイス）4週後 H.E. 10×10
精細管萎縮，精細胞変性高度，基底膜肥厚，
Leydig 細胞は多数認められる。

Fig. 4 低温（ドライアイス）4週後，
Sudan-III 10×10
Leydig cell lipid は豊富

Fig. 5 低温（ドライアイス）4日後 H.E. 10×40
精細胞の変性，剥脱

Fig. 6 精索血管結紮，24時間後 H.E. 10×40
成熟精細胞の変性

Fig. 7 精管結紮5ヵ月後 H.E. 10×10
軽度の造精機能抑制があるのみ。

Fig. 8 マレイン酸ヒドラジド H.E. 10×40
精細胞の空胞変性が特徴的。

Fig. 9 マレイン酸ヒドラジド H.E. 10×10
精細管軽度萎縮，精細胞の脱落，変性。

Fig. 10 ハブ毒 H.E. 10×10
精細胞変性，間質液化。

Fig. 11 ハブ毒 H.E. 10×40
血管破綻による出血と精細管内変性

Fig. 12 ハブ毒 H.E. 10×10
精細管，間質の壊死

Fig. 13 P^{32} 注入 H.E. 10×10
精細管軽度萎縮，精細胞変性.

Fig. 14 P^{32} 注入 H.E. 10×40
変性途上の精細胞

Fig. 15 Co^{60} 照射 (家兎) H.E. 10×10 (10日後)
精細管萎縮，精細胞の高度変性，間質に浮腫を
来し，Leydig 細胞も少い.

Fig. 16 男性ホルモン (Androgen-pellet)
H.E. 10×10
精細管萎縮，精細胞の変性.

Fig. 17 男性ホルモン (Androgen-pellet)
Sudan-III 10×10
Leydig cell lipid 豊富，精細胞にも多い.

Fig. 18 女性ホルモン (Estradin-pellet)
H.E. 10×40
基底膜肥厚，精細管萎縮，精細胞変性.

Fig. 19 女性ホルモン (Estradin-pellet)
Sudan-B. 10×10

Leydig cell, Sertoli cell lipid, 精細管内脂質沈着も高度.

Fig. 20 女性ホルモン (Suron 100mg) H.E. 10×10
細精管高度萎縮, 精細胞の変性消失, 基底膜の肥厚

Fig. 21 女性ホルモン (Suron 100mg)
Sudan-III 10×10

Leydig cell, Sertoli cell lipid, 精細胞脂質増加

Fig. 22 男女混合ホルモン (Bisteron) H.E. 10×10
精細管萎縮, 精細胞変性, 基底膜軽度肥厚

Fig. 23 Freund 氏法 H.E. 10×10
第1度 精子の消失, 精細胞の変性軽度

Fig. 24 Freund 氏法 H.E. 10×10
第2度 精細胞の変性中等度

Fig. 25 Freund 氏法 H.E. 10×40
第2度 変性途上の精細胞

Fig. 26 Freund 氏法 H.E. 10×10
第3度 精細胞の変性減少高度

Fig. 27 Freund 氏法 H.E. 10×40
第3度 精細胞変性高度で殆ど消失

Fig. 28 Freund 氏法 Sudan-III 10×10
Leydig cell lipid は豊富, 第3度変性

Fig. 29 Freund 氏法, H.E. 10×40
第4度 精細管の荒廃, 僅かに Sertoli 細胞を残す. Leydig 細胞は多数みられる.

Fig. 30 低温 (ドライアイス) 4 週後 H.E. 10×10
前立腺: 殆ど変化はみられない

Fig. 31 Freund 氏法 H.E. 10×10

前立腺：殆ど変化はみられない

Fig. 32 Freund 氏法 H.E. 5×10

精囊腺：殆ど変化はみられない

Fig. 33 女性ホルモン (Suron 100mg) H.E. 10×10

前立腺：間質結合組織増殖，腺上皮萎縮

Fig. 34 女性ホルモン (Suron 100mg) H.E. 10×10

精囊腺：間質結合組織増殖，腺上皮萎縮

Fig. 35 前立腺癌 H.E. 10×10

基底膜肥厚，精子形成障害，間質の硝子化

Fig. 36 前立腺癌 Sudan-III 10×10

Leydig cell, Sertoli cell lipid の増加 特に前者は著明

Fig. 37 前立腺癌 (Suron 投与例) H.E. 10×10
精細管萎縮，高度の精細胞変性，間質組織
の硝子化

Fig. 38 前立腺癌(Suron 投与例) Sudan-III(10×10
Leydig cell, Sertoli cell lipid 増加, 精細
胞脂質も増加

Fig. 39 前立腺癌 (Honvan 投与例) H.E. 10×10
間質の硝子様変性が強いが精細胞変性は著
明でない.

Fig. 40 前立腺肥大症 H.E. 10×10
軽度の精子形成抑制，間質組織の硝子化

Fig. 41 前立腺肥大症 Sudan-III 10×10
Sertoli cell lipid は増加する.

Fig. 42 副睾丸結核 H.E. 10×10
基底膜の肥厚と硝子化，精子形成障害，間
質の細胞浸潤，右下端に病巣がある.

Fig. 43 精索結核 H.E. 10×10

精細管の縮小，変形，精子形成障害，間質の細胞浸潤

Fig. 44 陰嚢水腫 H.E. 10×10

基底膜肥厚と硝子化，精子形成障害，間質の浮腫

Fig. 45 不妊症 H.E. 10×10

精細管萎縮，精子形成障害，精細胞はきわめて少い。

Fig. 46 不妊症 (impotence) H.E. 10×10

精子形成障害，Leydig cell の萎縮減少

変化は間質組織の遊走細胞浸潤で程度の差はあるが，殆ど全例に認められた。

6. 精液瘤は比較的稀な疾患であるが，症例により睾丸障害を来す場合がある．3例中1例に中等度の造精機能障害を認めた。

7. 陰嚢水腫はフィラリア性のものを含み，比較的多い疾患であるが，水腫の程度，期間により強い圧迫障害を来すことがある，4例中2例に高度の造精機能障害を認め，且つ間質の線維の増殖と硝子様変性も比較的著明であった。

8. 不妊症群では1例を除いて，他の6例はすべて精子形成障害を認めた．多くの場合間質特に Leydig 細胞の変化は少く，性機能も正常のものが多い，impotence を主訴とせる2例のうち1例に Leydig 細胞の数並に脂質の減少をみたのみである．精路通過障害のほか，に何等かの原因による Spermatogenic arrest もかな

り多くみられるものと思われる。

9. 日常遭遇する附屬性腺および陰嚢内諸疾患，不妊症等においては，一見睾丸が正常と思われるものでも案外に可成りの睾丸組織障害があることを発見した．その程度は種々であるが，この方面についても関心を拂う必要があると思われる。

稿を終るに当り終始御懇篤な御指導，御鞭撻を賜りなお御校閲を辱うした恩師岡元教授に深謝致します。

本論文の要旨は第46回日本泌尿器科学会総会における岡元教授特別講演で発表された．なお第2編は第2回日本不妊学会九州支部総会で発表した。

引用文献

- 1) Anderson: Pathology.
- 2) Aschoff: Path. Anatom.
- 3) Arai: Wakayama Med. Report, 1, 1, 1953.
- 4) Burrows: J. Path., Bact., 51, 385, 1940.

- 5) Brown: J. Urol. 67, 4, 557, 1952.
- 6) Blundon, Russi, Bunts: J. Urol., 70, 5, 759, 1953.
- 7) Bates & Wilets: J. Urol., 71, 1, 114, 1954.
- 8) Bunge & Bradbury: J. Urol., 76, 6, 758, 1956.
- 9) Brandes & Bourne: J. Path. Bact., 71, 33, 1956.
- 10) Cutuly, Mc Cullagh: Am. J. Physiol. 119, 121, 1937.
- 11) Casals & Freund: J. Immunol., 36, 399, 1939.
- 12) Christeson & Nettleship: J. Urol., 67, 3, 350, 1952.
- 13) Culp: J. Urol., 70, 282, 1953.
- 14) Deming & Jenkins: J. Urol., 33, 388, 1935.
- 15) Deming: J. Urol., 68, 5, 354, 1952.
- 16) Donald Young: Brit. J. Urol., 28, 4, 426, 1956.
- 17) Engle: J. Urol., 73, 3, 544, 1955.
- 18) Engle: J. Urol., 74, 3, 379, 1955.
- 19) Freund and Bonanto: J. Immunol., 52, 231, 1946.
- 20) Freund, Thomson, Hough, Sommer, Pisani: J. Immunol., 60, 383, 1948.
- 21) Fischel, Kabat, Stoerk, Bezer: J. Immunol., 69, 611, 1952.
- 22) Freund, Lipton, Thompson: J. Exp. Med., 97, 711, 1953.
- 23) Feldman: Anat., Rec., 107, 347, 1950.
- 24) Gravvey, Daniel: J. Urol., 66, 713, 1951.
- 25) Grabstald, Haines, Morrow: J. Urol., 66, 5, 708, 1951.
- 26) Grabstald: J. Urol., 76, 5, 609, 1956.
- 27) Heller & Nelson: J. Clin. Endocrinol., 5, 13, 1945.
- 28) Heller & Nelson: J. Clin. Endocrinol., 8, 345, 1948.
- 29) Hotchikiss & Laury: J. Urol., 63, 1087, 1950.
- 30) Herbert, Neuman & Wilhelm: J. Urol., 63, 2, 349, 1950.
- 31) Howard, Sniffen, Simmons & Albright: J. Clin. Endocrinol., 10, 121, 1950.
- 32) Howard: J. Urol., 69, 2, 299, 1953.
- 33) Harrison & Leman et al.: J. Urol., 73, 3, 580, 1955.
- 34) Harrison: Brit. J. Urol., 28, 4, 422, 1956.
- 35) Lynch & Scott: J. Urol., 64, 6, 767, 1950.
- 36) Lynch & Scott: Endocrinol., 49, 8, 1951.
- 37) Lynch & Scott: Fertil. & Steril., 3, 35, 1952.
- 38) Lynch: J. Urol., 73, 4, 619, 1955.
- 39) Levey & Szego: J. Endocrinol., 56, 4, 404, 1955.
- 40) Mc Donald & Heckel: J. Urol., 75, 527, 1956.
- 41) Mann: J. Biochem., 40, 481, 1946.
- 42) Mann: J. Clin. Endocrinol., 9, 75, 1946.
- 43) Moorel: J. Urol., 65, 693, 1951.
- 44) Moore: J. Urol., 65, 497, 1951.
- 45) Mancini, Nolzco and Balze: Anat. Rec., 114, 127, p 952.
- 46) Maddock & Nelson: J. Clin. Endocrinol., 12, 985, 1952.
- 47) Ruth et al.: Endocrinol., 48, 3, 1951.
- 48) Nelson: J. Urol., 69, 3, 325, 1953.
- 49) Nelson: J.A.M.A., 14, 4, 176, 1953.
- 50) Parizek: J. Endocrinol. 15, 56, 1957.
- 51) Ruth et al.: Endocrinol., 48, 3, 1951.
- 52) Robinson & Engle: J. Urol., 71, 6, 1954.
- 53) Rezek & Hardin: J. Urol., 74, 5, 628, 1955.
- 54) Selye & Friedman: Endocrinol., 38, 129, 1941.
- 55) Sniffen, Howard and Simmons: Arch. Path., 50, 285, 1950.
- 56) Steinberger & Nelson: J. Endocrinol., 56, 4, 429, 1955.
- 57) Sommers: Am. J. Path., 32, 185, 1956.
- 58) Smith: J. Urol., 73, 2, 355, 1955.
- 59) Teilum: J. Clin. Endocrinol., 9, 301, 1949.
- 60) Tepperman: Endocrinol., 50, 162, 1952.
- 61) Tyler: Fertil. & Steril., 6, 347, 1955.
- 62) Turley & Shaw: J. Urol., 77, 1, 116, 1957.
- 63) Williams: Am. J. Anat., 86, 343, 1950.
- 64) 新井: 和歌山医学雑誌, 4, 38, 1952.
- 65) 新井: 日新医学, 39, 483, 1952.
- 66) 朝原: 日泌尿会誌, 34, 1, 1, 1943.
- 67) 朝原: 日泌尿会誌, 34, 2, 67, 1943.
- 68) 朝山: 日医放射線学会誌, 10, 7, 28, 1950.
- 69) 朝山: 日医放射線学会誌, 12, 5, 1, 1952.
- 70) 医学のあゆみ: 医歯薬出版社, 13, 4, 195, 1952.
- 71) 市川: 日泌尿会誌, 46, 11, 777, 1955.
- 72) 石神, 酒徳: 泌科紀要, 2, 3, 136, 1956.
- 73) 石沢: 組織学提要, 3 卷, 金原出版社, 1956.
- 74) 市川: ホルモン, 中巻, 医学書院, 1955.
- 75) 稲田他: 泌科紀要, 3, 7, 458, 1957.
- 76) 石神: 日不妊会誌, 1, 1, 2, 27, 1956.
- 77) 上野: 熊本医学会誌, 20, 2, 126, 1944.
- 78) 落合: 男性ホルモン, 医学書院, 1952.
- 79) 落合: ホと臨, 3, 9, 93, 1955.
- 80) 大家: 日外科学会誌, 26, 767, 1924.
- 81) 大家: 日病会誌, 15, 416, 1925.
- 82) 金沢: 臨床皮泌, 11, 9, 803, 1957.
- 83) 木島: 日内分泌会誌, 30, 12, 665, 1955.
- 84) 桐沢: 日外科学会誌, 28, 93, 1926.
- 85) 児王: 日泌尿会誌, 49, 2, 97, 1958.
- 86) 小林, 原田: ホと臨, 4, 115, 1956.
- 87) 佐藤他: 鹿児島大学医学雑誌, 7, 2, 151, 1955.

- 88) 斎藤：ホと臨，5, 8, 37, 1957.
89) 志田：男性ホルモンと臨床，医歯薬出版社，1953.
90) 志田，上野：日内分泌会誌，28, 3, 1952.
91) 志田：臨床皮泌，8, 13, 1954.
92) 志田：ホと臨，2, 11, 1952.
93) 志田：ホと臨，3, 2, 216, 1955.
94) 志田：ホと臨，3, 6, 66, 1955.
95) 志田：ホと臨，4, 2, 50, 1956.
96) 志田：ホと臨，5, 6, 99, 1957.
97) 椎名：アレルギー，4, 4, 251, 1955.
98) 鈴木：内分泌のつとい，第8集，協同医書出版社，1956.
99) 鈴木，歳森，四柳：日獣医学会誌，14, 6, 109, 1952.
100) 瀬川：日泌尿会誌，48, 11, 869, 1957.
101) 高安：最新医学，10, 6, 77, 1955.
102) 竹脇：生殖腺刺激ホルモン，協同医書出版社，1954.
103) 辻：日不妊会誌，2, 3, 12, 1957.
104) 中山：日泌尿会誌，42, 8, 339, 1951.
105) 西村：臨床皮泌，7, 12, 834, 1953.
106) 橋口：医学研究，27, 6, 57, 1957.
107) 原田彰：日医新報，1663, 102, 1956.
108) 原田：医学研究，27, 11, 223, 1957.
109) 細井，新橋：日内分泌会誌，28, 139, 1952.
110) 本間：日蓄会報，24, 2, 49, 1953.
111) マン：精液の生化学，三共出版社，1954.
112) 牧野田：日泌尿会誌，48, 4, 280, 1957.
113) 三矢：日泌尿会誌，45, 6, 290, 1954.
114) 森：泌科紀要，3, 11, 687, 1957.
115) 森優：臨床と研究，31, 9, 1954.
116) 森香中：内分泌，2, 6, 534, 540, 1955.
117) 山内，本間：日蓄会報，24, 3, 135, 1954.
118) 矢村：皮と泌，16, 4, 15, 1954.
119) 山口：日細菌学会誌，11, 167, 1956.
120) 伊藤，近，石原：東京医事新誌，71, 8, 25, 1954.
-