Honvan (Stilbestrol diphosphate) 投与時に おける睾丸の組織学的変化

東北大学医学部泌尿器科学教室 加藤 哲郎*
(主任: 矢野仙太郎教授)

TESTICULAR LESIONS OF PROSTATIC CARCINOMA INDUCED BY HONVAN (STILBESTROL DIPHOSPHATE) ADMINISTRATION

Tetsuro Kato

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. S. Shishito)

A histological study of the testes surgically obtained from 50 cases with prostatic carcinoma was performed. 29 cases received 500 to 27,500 mg of Honvan and in 4 cases of them hemicastrations were performed before and after the Honvan treatment in order to compare the histological findings. The remaining 21 cases were control cases.

The following lesions of the testes were observed after the Honvan treatment; 1) atrophy of the Leydig cells and dissociation of the islands, 2) fibrillar thickening and hyalinization of the tubular wall with atrophy of the seminiferous tubules, 3) decreased spermiogenesis associated with degeneration of the germinal epithelium, 5) atrophy of the Sertoli cells, and 6) an increase in number of the fibroblast-like cells and in quantity of amorphous substance in the interstitium.

It was considered that these findings were essentially the same kind of senile degeneration, but intensively accelerated with the estrogenic effect on the tissue directly or indirectly.

The severity of the lesions seemingly had relationships with the total dosage and the period of the Honvan administration. Obvious changes were observed in cases given more than 1,000 mg of Honvan and more remarkable changes in cases more than 2,750 mg. Even more than 7,000 mg of Honvan, however, did not induce the testicular lesions beyond the level of less than 5,000 mg.

Relatively more remarkable changes were observed in the cases treated for a period of over 20 days. The three cases with 2,750 to 4,750 mg of Honvan for 29 to 40 days presented the most severe lesions.

Since the amount, as well as the period, of the Honvan administration had a relationship to the severity of testicular lesion, it was assumed that an adequate estrogenic treatment would induce a so-called chemical castration histologically.

I. 緒 言

人睾丸におよぼす発情ホルモンの影響について, Dunn¹⁾, Laurent et al²⁾, Nelson³⁾, Howard et al⁴⁾, Lynch および Scott⁵⁾, ならびに Charny⁶⁾ は組織学的観察を行った結果, 精上皮, 精細管および間質に種々の変性を認めた。しかし, これらの報告は1例ないし数例について個々に観察された成績にすぎなかった。

その後, Schüntz⁷⁾ は40例の, さらに de la Balze et al⁸⁾ は16例の前立腺癌症例の睾丸を系統的に検索して,

ともに発情ホルモン投与が睾丸全組織の退行変性を来すことを認めた。

従来, 当教室では前立腺癌症例の多くに, 合成発情ホルモン剤の一種である Honvan (Stilbestrol diphosphate) を投与して来た。著者はこのうち除辜術を施行した50例について睾丸の病理組織学的検索を行い, 特に Honvan 投与条件との関係に吟味を加えた。

II. 材料および方法

除辜術を施行した47才から48才に至る前立腺癌患者50例の睾丸を被検材料とした。このうち術前に Honvan

*研究生

を投与しなかつたもの21例, 投与したもの29例であるが, 4例では投与開始前と終了後に各々偏側ずつ除辜術を行った。このほか50才から80才迄の非癌剖検例10例の辜丸を対照材料とした。

材料は10%ホルマリン固定後, 最大径を含む全割標本を切り出し, パラフィン包埋を行い4 μ 薄切々片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色, PAS 染色および弾力線維染色を施した。

III. 成 績

1. Honvan 非投与群の組織像

21例の Honvan 非投与群辜丸を観察すると, 下記の如き変化の種々相が認められた。精細管内においては精祖細胞から精子に至る精上皮の一連の分化の停止, すなわち分化過程の解離(dissociation)と脱落(desquamation), さらに空胞変性を屢々伴い, 時には巨細胞をみるものがあつた。また Sertoli 細胞の萎縮, 変性も稀ではなかつた。精細管自体には固有膜および基底膜, すなわち精細管壁の細線維性肥厚(fibrillar thickening)と硝子化(hyalinization), ならびに管腔の縮少を来すものが少くなかつた。間質においてはコロイド様の均等物質(amorphous substance)の出現と, Leydig 細胞の核濃縮, 胞体の崩壊および集落の疎解(dispersion)を, さらに長紡錘形のいわゆる fibroblast-like cell が観察された。

これらの変化は瀰漫性かつ高度にみることは少く, 多くは限局性に発現する傾向があつた。極端な例では大部分がほとんど正常成人の辜丸組織像を呈すにもかかわらず

第1図 第18例 (0mg). 精上皮の軽度の空胞変性があるが分化良好で, 成熟型の Leydig 細胞が集落をなす。(5 $\times$ 10, H-E 染色)

ず(第1図), ごく一部に限局して高度の変性を示す限局性病巣(localized lesion)をみるものがあつた(第2図)。

第2図 第18例 (0mg). 精細管の硝子化性肥厚, 精上皮の消褪, Leydig 細胞の萎縮を示す限局性病巣。(5 $\times$ 10, 弾力線維染色)

従つて生検標本の如き微小組織片の所見をもつて, あるいは一部の限局性病巣をもつて臓器全体の組織像を代表させることには, 少なからず妥当性を欠くうらみがあると思われた。

著者は辜丸の全割標本をもつて組織像の把握を試み, さらにその所見の分類と表示に際して次の如き基準を設けた。

全視野の検鏡によつて, 精上皮細胞についてはその大部分を占める造精現象の分化程度に従つて十から卅までの位づけを行つた。すなわち精細胞(spermatocyte)までの分化はあるが精子(spermatozoa)および精子細胞(spermatid)が全く認められないものを分化不良十, 精細胞が全くあるいは僅かしか認められないものを卅, 精祖細胞(spermatogonia)のみが存在するもの, およびそれもほとんど存在しないものを卅とした。精上皮細胞の空胞変性, Sertoli 細胞の萎縮, ならびに精細管壁の肥厚と管腔の縮少については, 約1/5以下の精細管に中等度ないしかなり著明な変性をみるものを十, または全体にごく軽度にするものを十, ほとんど全精細管に高度にするものを卅, 十と卅との中間のものを卅とした。Leydig 細胞の核濃縮, 胞体の崩壊および集落の疎解については10以下以下の集落に軽度にするものを十, 全集落に高度にするものを卅とし, 十と卅の中間のものを卅とした。間質における fibroblast-like cell およびコロイド様均等物質の出現については, 部分的に軽度にするものを十, 間質のほとんど全部を占める程度に高度にするものを卅とし, 十と卅の中間のものを卅とした。

第1表は以上の基準に従つて, Honvan 非投与例を観察した成績である。

第1表 Honvan 非投与群の組織所見

症例番号	姓名	年齢 (才)	精上皮		Sertoli 細胞 変性	精細管		Leydig 細胞			間質	
			分化 不良	空胞 変性		肥厚	縮少	疎解	核濃縮	胞体 崩壊	fbl. cell	均等 物質
1	I. I.	47	+	+	—	+	—	+	+	+	+	+
2	K. S.	50	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—
3	T. T.	58	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	C. C.	62	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	C. I.	63	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+
6	K. A.	65	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+
7	S. S.	66	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+
8	Y. S.	69	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
9	S. S.	69	—	+	+	+	—	+	+	+	—	+
10	S. O.	71	—	+	—	+	—	+	+	+	+	+
11	S. O.	71	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
12	S. Y.	72	+	+	+	—	—	+	+	+	—	+
13	M. S.	72	+	+	—	+	—	+	+	+	+	+
14	G. E.	74	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
15	K. Y.	75	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—
16	S. T.	75	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	T. S.	75	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—
18	K. S.	76	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	K. Y.	79	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	K. O.	84	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	G. O.	84	+	—	—	—	—	+	+	—	—	—

fbl. cell は fibroblast-like cell の略

表にみる如く、ほとんど全例に各組織成分の変性が多少とも認められ、かなりの変性像を呈した例があつた(第13, 14, 16, 19, 20例). 精上皮, 精細管, Leydig 細胞および間質の各変化の程度は、必ずしも一致するとは限らなかつた(第1, 5, 6, 10, 15, 19例). また個々の変性において、後述の Honvan 投与群にみられた如き高度の変化を示した例はなかつた. 年齢別の傾向についてみると、高年齢の症例に変化がやや高度であつたが、明確な差を見出す程ではなかつた.

一方、対照とした剖検例においてもほぼ同様な組織像が認められた. 従つて上述の所見は前立腺癌に特有な睾丸組織の変化とはみなされなかつた.

2. Honvan 投与群の組織像

i) 投与前後の変化

29例の Honvan 投与群のうち、4例は投与開始直前と終了直後に各々1側ずつ除睾丸を行つたものである. これら症例では投与前後の睾丸を検索することによつ

第3図 第111例(投与前). Leydig 細胞集落の疎解をみるが、その他の変性は少い. (5×20, H-E 染色)

て、Honvan の影響をより明瞭に確認することが出来た(第2表*印).

第111例には29日間に総量 2,750mg の Honvan を投与した. 投与前の左側睾丸は精上皮の軽度の分化不良

第2表 Honvan 投与群の組織所見

群	症例番号	姓名	年齢 (才)	投与量 (mg)	期間 (日)	精上皮		Sertoli 細胞 萎縮	精細管		Leydig 細胞			間質	
						分化 不良	空胞 変性		肥厚	縮少	疎解	核濃縮	胞体 崩壊	fbl. cell.	均等 物質
A	101	S. Y.	67	500	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	102	K. Y.	67	500	2	++	+	++	++	++	++	+	+	++	+
	103	T. T.	72	750	3	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	104	K. S.	50	750	4	+	+	—	—	—	+	+	++	+	+
	105	T. S.	60	1000	5	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—
B	106	K. A.	59	1250	5	+++	++	++	+++	+++	++	++	+	++	+
	107	U. S.	70	1500	6	++	+	++	+	+	++	++	+	++	—
	108	I. K.	63	1750	7	+	+	+	—	—	++	+	++	++	—
	109	E. Y.	68	2000	8	++	++	+	+	+	++	+	+	++	+
	110	S. S.	74	2000	8	+	+	—	+	—	++	+	+	—	—
C	* 111	S. S.	61	2750	29	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++
	112	S. O.	59	2750	40	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
	113	M. A.	69	2750	11	+	++	+	+	+	+	++	+	+	+
	* 114	S. Y.	70	3000	12	++	++	—	+	—	++	+	+	+	—
	* 115	C. N.	69	3000	19	++	++	++	++	+	++	++	+	+	—
	116	N. S.	67	3000	12	+	—	—	—	—	+	—	+	—	+
	117	T. A.	69	3000	10	++	++	+	++	+	++	+	+	++	++
D	118	E. Y.	68	3250	13	++	+	+	+	+	++	++	++	+	+
	119	N. O.	73	3250	13	+	+	+	+	+	+	++	+	+	—
	120	B. M.	73	3500	14	++	+++	++	+	++	++	++	++	++	+
	121	S. Y.	73	3500	17	++	++	—	++	+	++	++	++	+	+
	122	M. U.	50	3500	18	+++	++	++	+++	++	+++	++	++	+++	+
E	123	A. N.	72	4250	20	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	+	+++
	124	I. Y.	78	4750	39	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
	125	T. M.	73	5000	20	+++	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++
	126	H. I.	53	5000	20	++	+++	+	++	+	++	++	+	+++	+++
F	127	B. S.	63	7000	28	++	+++	++	+	—	+++	++	++	++	+++
	* 128	S. T.	67	8000	28	+	+	+	+	—	++	+	++	++	++
	129	S. S.	56	27500	125	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+	—

* 印は Honvan 投与前後に偏側除辜術を施行した症例。fbl.cell は fibroblast-like cell の略

と、僅かながら Leydig 細胞の疎解を示すのみであつた (第3図)。これに対して投与終了後に摘出した右側辜丸では、全般に精細管の細線維性肥厚と管腔の縮少を来し、一部では硝子性肥厚が著明で管腔はほとんど閉塞し、一方精上皮は高度の空胞変性と分化の解離を呈して Sertoli 細胞も萎縮に陥つた。間質には多量のコロイド様均等物質が存在し、正常の Leydig 細胞は全く消失して長紡錘形のいわゆる fibroblast-like cell が散在する

のが観察された (第4図)。

同じく投与前後に偏側除辜術を行つた第114例と第115例は、総量3,000mgを各々12日および19日に亘つて投与した症例であるが、程度の差はあつても前例とほぼ同様な変化が認められた。

28日間に総量8,000mgを投与した第128例においても同様な傾向がみられた。しかし前3者より大量に投与したにもかかわらず、組織の変化は軽微であつた (第12

第4図 第111例 (2,750mg/29 d. 投与後). 精上皮の消退, 精細管の硝子化性肥厚, 間質のコロイド様物質, Leydig 細胞の変性. 更に Sertoli 細胞の萎縮が極めて高度である. (5×10, 弾力線維染色)

図).

これら Honvan 投与後にみられた組織の変性は, 前述の非投与例群に散見されたものとの間に質的な差異を認めることが出来なかつた. しかし, その変化すなわち睾丸組織の障害が, Honvan 投与によつてより高度になり, かつ臓器全体に瀰漫性に拡がったことが明らかにされた.

ii) 投与量と組織の変性

Honvan 投与後にみられた変化と同質の像は, 非投与例にも軽度ながら屡々認められたものである. しかし前項に述べた所から, 量および程度の増大は明らかに Honvan の影響とみなさざるを得なかつた. 第2表は以上の知見に基づいて Honvan 投与症例を投与総量別に分類観察した成績である. 投与総量 1,000mg以下をA群, それ以上 2,000mg以下をB群, 同じく 3,000mg以下をC群, 4,000mg以下をD群, 5,000mg以下をE群, それ以上をF群とし, 更に A,B 群を少量投与群, C,D 群を中等度投与群, E,F 群を大量投与群とした.

A 群の5症例のうち, 第102例はかなりの障害像を呈した. しかし他の4例では軽度であり, 非投与例群とはほぼ同様の所見であつた. B 群の5症例では, 第106例の如く全組織の変性が高度にみられたものがあつたが, 他の4例においては Leydig 細胞の変性が, さらに第107例(第5図)および第108例では精上皮の変性も中等度に認められた.

従つてB群の所見は Honvan の影響を軽度ながら明らかに示す変化とみなされた.

C 群の7症例のうち3例は 2,750mg, 4例は 3,000mg

第5図 第107例 (1,500mg/6d.). 造精像の減退, Leydig 細胞の変性と精細管の線維化性肥厚も軽度みられる. (5×10, H-E 染色)

第6図 第113例 (2,750mg/11 d.). 精細胞の核濃縮が目立つが精子細胞迄の分化があり, その他の変化も少い. (5×10, H-E 染色)

第7図 第112例 (2,750mg/40 d.). 第4図にみると同じく著明な障害像を呈す. (5×10, 弾力線維染色)

投与であつた. 第116例を除く全例に中等度ないし高度の障害が認められ, 特に第111例(第4図)および第112

例（第7図）は前項にも述べた如く典型的な高度変性を示した。第113例（第6図）、第114例、第115例および第117例の変化は前者より軽度であつた。D群の5症例のうち第118例および第119例（第8図）は変性軽度であつたが、第122例（第9図）の如く他の3例の変化はかなり著明であつた。

CおよびD群すなわち中等度投与群の障害像は、B群に比較して明らかに高度であつた。しかしC群とD群とを対比すると、両群の変化はほぼ同程度であり、むしろC群の第111例および第112例の変性が最も高度であつた。

第8図 第119例（3,250mg/13 d.）. 精細胞の空胞変性と脱落を軽度に見るが、全般に変性は少ない。（5×10, H-E 染色）

第9図 第122例（3,500mg/18 d.）. 精細管の硝子化性肥厚と縮少が著明な部分と変性がやや軽く精上皮がまだ残存する部分とがある。（5×10, 弾力線維染色）

E群では4例共に第124例（第10図）の如く、精上皮、Sertoli細胞およびLeydig細胞の著明な変性を認め、精細管の肥厚と縮少も高度であつた。E群の変化はC、D群に比べて全例に顕著であつたが、C群の第111例と第

第10図 第124例（4,750mg/39 d.）. 僅か乍ら残存する精祖細胞とSertoli細胞の変性が強く、精細管の肥厚も高度である：間質は浮腫状となっている。（5×10, 弾力線維染色）

第11図 第127例（7,000mg/28 d.）. 精細胞とSertoli細胞の変性も高度、間質のコロイド様物質も著明になりLeydig細胞も消退している。しかし精細管の線維化性肥厚はごく軽度である。（5×10, 弾力線維染色）

112例はE群に匹敵ないしそれを凌駕する程の障害像を示した。

総投与量7,000mg以上のF群の3例のうち、第127例においては精細管の細線維性肥厚は軽度であつたが、精上皮その他の変性は著明であつた（第11図）。しかし第128例の変化は少く、Honvanの影響をうかがわせる所見とはみなされなかつた（第12図）。第129例は自験例中最大量の投与を受けたものであるが、全組織の萎縮が甚だ著明であつた。

以上の観察を通じて最も高度な変化を示したのは第112例（C群）と第124例（E群）であり、第111例（C群）がこれに次ぐ変化を呈した。

精上皮の空胞変性、造精現象の停止はHonvan投与

第12図 第128例 (8,000mg/28d.). 間質の変性は高度であるが、精上皮と精細管の変化は少い。
(5×10, H-E染色)

例に最も著明にみられた変化であつた。これと平行して Leydig 細胞の核濃縮と変性も顕著な所見であり、同時に fibroblast-like cell とコロイド様均等物質が増加することが多かつた。これら変性像はB群以上の症例で明らかに認められ、その程度は投与量にほぼ比例する傾向があつた。しかし大量投与群の中には、第128例の如く精上皮の分化がかなり良く保持されたものがあつた。精細管の肥厚と縮少は精上皮の変性とよく一致するようであつたが、Sertoli 細胞の変性は比較的軽度にとどまることが多かつた。

iii) 投与期間と組織の変化

前項において投与総量と睪丸組織の障害の程度を検索した結果、両者の間に或る程度の平行関係が認められた。しかし第2表にみる如く、同一投与群の中でも障害の度合は必ずしも一致しなかつたし、また大量投与群には変性が予態外に軽度なものがあつた。この点を Honvan の投与期間を基に検討してみた。

A,B 群は投与期間が全て8日以内と短時日であるためか、特異的な傾向は認められなかつた。

C群において精上皮、精細管および間質の変性がより高度にみられたのは第111例(第4図)と第112例(第7図)であり、両者はD,E,F群の高度変性例と同等ないし、それ以上の障害像を示した。この2例は各々29日および40日間に亘つて総量2,750mgの投与を受けたものであつた。これに対して投与期間が12日未満の4例(第113, 114, 116, 117例)の変性は比較的軽度であつた(第6図)。

D群では投与期間18日の第122例(第9図)に最も強い障害がみられ、投与期間13日の第118例及び第119例

(第8図)では比較的軽度であつた。

投与期間が20日以上であつたE群の4例は、全て高度の障害を認めたが、中でも39日の投与期間をもつ第124例に最も顕著であつた。より大量の Honvan を28日間に投与したF群の第127例と第128例では、前者に比較的高度(第11図)、後者に軽度の障害をみた(第12図)。しかしC,D,E群に比べ、より高度の変化とはみなされなかつた。

自験例の Honvan 投与期間は1例を除き、最短2日から最長40日であつた。明らかに Honvan の影響を受けたとみなされた総量2,000mg以上投与例において、より高度の障害像を認めたのは投与期間が20日間以上に亘つた症例であつた。さらに第111例と第112例にみた如く2,750mgを29日ないし40日間に投与した症例と、3,000mg以上を約20日間に投与したD,E,F群の症例とを比較すると、組織学的に両者の変化の程度は明らかな差を示さなかつた。自験例においては投与期間が40日、39日および29日に亘つた3例(第112, 124, 111例)に最も顕著な障害を認めた。

IV. 総括ならびに考按

緒言に述べた如く、発情ホルモンが睪丸組織にかなりの障害をもたらすことは諸家がほぼ一致して認める所であるが、この点について系統的検索を行つたのは Schüntz⁷⁾ および de la Balze⁸⁾ の二者のみである。前者は除睪術例を、後者は生検例を被検材料とした。生検標本によれば頻回の標本採取によつて、組織変化の経時的推移をみるのに便であらう。しかし著者は剖検例および Honvan 非投与例の睪丸を観察した結果、一見正常像を呈す標本にも限局性に萎縮、変性像が散在する例に屡々遭遇した。同様な所見について Oberndorfer⁹⁾ も言及して、老人性萎縮は同一睪丸でも均一でなく、その判定には困難を伴うとしている。従つて全体の組織像を表示するには全剖標本の観察が必要と考えられ、自験例は全て除睪術施行例を材料とした。

21例の Honvan 非投与例を観察すると、ほぼ全例の睪丸組織に何らかの変性を認めた。変性は精上皮、Sertoli 細胞、精細管、Leydig 細胞および間質にみられたが、限局性に高度な病巣をみる例があつても、一般にその変化は軽度であつた。同様の所見は同年代の対照例にも観察された所から、前立腺癌に特有な変化ではなく睪丸の老人性変性とみなされた。Sehrt¹⁰⁾ は前立腺癌症例の睪丸に Leydig 細胞の増殖を高頻度に認めると報告したが、著者の成績は Leydig 細胞の特異的増殖が認めら

れなかつた点で Walther¹¹⁾ および Schüntz⁷⁾ 等の報告に一致するものであつた。

Honvan の影響をより明瞭に確認するため、4 例に対して投与前後に各々偏側除辜術を行つたが、3 例は投与後に著明な変性を来した。その変化の最も高度な例では精細管壁の硝子性肥厚と管腔の縮少が著明で、精上皮の分化停止と空胞変性が甚しく、上皮細胞がほとんど消滅し、萎縮した少数の Sertoli 細胞が残存していた。間質にはコロイド様の均等物質が出現して浮腫状を呈し、Leydig 細胞の萎縮と胞体の崩壊が著しく、かつ de la Balze⁸⁾ が fibroblast-like cell と称した長紡錘形細胞が多数認められた。

ここにみられた個々の変性像は Honvan 非投与例および対照例に観察されたもの、すなわち辜丸の老年性変性と本質的には同一の所見であつた。しかしながら Honvan の投与によつて変性がより高度にかつ瀰漫性に拡がるとみなされた。

発情ホルモンは一般に結合組織の細胞間液の増加と基質の metachromasia を来すとされ (Branwood¹²⁾)、さらに膠原線維の増殖と線維芽細胞の紡錘形変性を来すとする Boucek¹³⁾ の報告もある。従つて Honvan 投与による辜丸間質と精細管壁の変性は、皮下結合組織にみられると同じく明らかに発情ホルモンの影響と考えられる。これが性腺刺激ホルモン分泌の変化あるいは Leydig 細胞の変化による 2 次的現象であるのか、それとも発情ホルモンの間質組織への直接作用によるものか、これを直接証明するものはない。しかし sponge-implant-biopsy technique による Boucek¹³⁾ の実験と、投与コーチゾンが線維芽細胞に特異的に集中することを認めた Dougherty¹⁴⁾ の成績は、性ホルモンの結合組織細胞ないし基質への直接作用をも十分にうかがわせるものである。

同じく間葉系に属する Leydig 細胞の変性についても発情ホルモンの直接作用が十分に考慮され、さらに de la Balze⁸⁾ が主張する如く fibroblast-like cell への移行も根拠のあるものであろう。

一方、精上皮および Sertoli 細胞の変性に関しては精細管に固有の血管がない以上、精細管の基底膜および固有層の変性は発情ホルモンの影響が間質から波及する途上の重要な関門と考えられる。

従つてホルモンの直接的あるいは間脳下垂体系を経由する間接的な影響によるこれら辜丸各組織の変性は、互いに緊密な関係を有するものとみなされる。

Honvan 総投与量と組織像について観察すると、2,000

mg 以下の少量投与群 (A, B 群) では B 群 (1,001~2,000mg) に軽度ながら明らかに Honvan の影響とみなされる障害像を認めた。

中等度投与群 (C, D 群, 2,001~4,000mg) では大多数の症例にかなり明瞭な変化があり、約半数例に高度障害を認めた。

大量投与群 (E, F 群, 4,001mg 以上) のうち E 群 (4,001~5,000mg) は全例に高度の障害を認めたが、中等度投与群の高度障害例に比較して必ずしもより高度の変化は来さなかつた。F 群においては 7,000mg 以上の大量投与にもかかわらず予想外に変性は少く、特に 1 例ではほとんど Honvan の影響が察知されない程であつた。

一方投与期間について検討すると、大量投与群の投与期間は全て 20 日以上であり障害が高度に認められ、中等度投与群においても高度の変化を来した症例は期間が 20 日以上に亘つたものであつた。ただし F 群の 1 例は 28 日間に 8,000mg 投与したにもかかわらず変性は極めて軽度であつた。自験例中最も高度の障害を示した 3 症例の投与期間は 29, 39 および 40 日であつた。

Schüntz⁷⁾ および de la Balze⁸⁾ は、辜丸組織の障害が発情ホルモンの投与量と投与期間とに比例すると述べた。しかし Charny⁶⁾ は発情ホルモン投与後の生検で明らかに辜丸組織の変性を認めたものが、約 2 カ月後の生検ではほとんど正常の組織像を呈した 1 例を、また Schüntz⁷⁾ も数カ月に亘るホルモン療法にもかかわらず辜丸が何ら障害を来さなかつた 1 例について記載している。

自験例における大量投与群の変化は、必ずしも投与量と期間に比例して高度になるとはみなされなかつた。特に 7,000mg 以上投与例にその様な傾向がみられて、中には障害の極めて少い例があつた。

以上の知見は発情ホルモンに対する感受性の個体差という一言をもつては解釈し得ないものであろう。投与された発情ホルモンの辜丸に及ぼす影響が組織学的に固定されるに要する量的因子 (投与総量) と時間的因子 (投与期間) とが、第一に考慮される。さらに或る水準を外れたホルモンの投与は生体内ホルモン環境と組織反応機構の失調をもたらして、辜丸組織に対する直接または間接的な障害効果を減弱するとも考えられる。その結果、組織の変性が予想外に軽度となり、あるいはむしろ組織の再生を来すことも否定されないであらう。

いずれにせよ Honvan 投与群の数例には、辜丸全組織の完全な荒廃を認めた。今回の成績より、かくの如き組織学的意味の去勢術をもたらすに必要かつ十分な発情

ホルモンの投与量と期間とが想定され得るように思われた。その意味で約 3,000ないし 5,000mgの Honvan を約30ないし40日間に亘って投与した3症例の睾丸に、最も高度の変性を認めた成績は示唆に富むものと考えられる。

V. 結 語

除睾術を施した50例の前立腺癌症例において、Honvan (Stilbestrol diphosphate) が睾丸に与える影響を組織学的に検索した。

投与前後に偏側除睾術を行つた4症例で、Honvan が精上皮の変性と分化不良、Leydig 細胞の変性と集落の疎解、精細管の線維化ないし硝子性肥厚と縮少、Sertoli 細胞の変性、間質のコロイド様均等物質といわゆる fibroblast-like cell の出現を来すことを認めた。

これら障害像は高度かつ広範囲に観察されたが、非投与例または非癌症例の睾丸にも限局性ないしは軽度に屡々みられる老年性変性と本質的には同様なものとみなされた。

29例の Honvan 投与例を少量、中等度および大量投与群に分けてみると、少量投与群のうち 1,000mg以上投与例に Honvan の影響を認めた。2,750mg以上の中程度・大量投与群では顕著な障害を認めたが、7,000mg以上投与例では比較的軽度であつた。

投与期間についてみると、約20日以上に及ぶものに変化がより著明であり、29日ないし40日に亘つた症例では更に高度の障害を認めた。

自験例において最も障害が高度にみられたのは、約30ないし40日間に約 3,000から 5,000mgの Honvan を投与した3症例であつた。

以上の成績から、いわゆる薬物学的去勢術をもたらすに必要な条件として発情ホルモンの量的ならびに時間的因子が想定され、この点に関する病理組織学的考察を行

つた。

稿を終るに臨み、御懇切な御指導御校閲を頂いた泌尿器学教室穴戸仙太郎教授ならびに病理学教室笹野伸昭教授に謝意を表します。

文 献

- 1) Dunn: Ref. Herrold, R.D., J. Urol., 46, 1016, 1941.
- 2) Laurent, Ch., Pennaneach, J. et Renon, Ch.: J. d'Urol., 55, 1949.
- 3) Nelson, W.O.: Recent Prog. Hrmon Res., 3, 197, 1948.
- 4) Howard, R.P., Sniffen, R.C., Simmonds, F.A. and Albright, F.: J. Clin. Endocrin., 10, 121, 1950.
- 5) Lynch, E.M. and Scott, W.W.: Fertil. Steril., 3, 35, 1952.
- 6) Charny, C.W.: Discussion in Ref. 5.
- 7) Schüntz, W.: Arch. klin. Chir., 271, 65, 1952.
- 8) de la Balze, F.A., Gurtman, A.I., Janches, M., Arrillaga, F., Alvarez, A.D. and Segal, L.: J. Clin. Endocrin., 22, 1251, 1962.
- 9) Oberndorfer, S.: Handb. spez. path. Anat. u. Histol. (Henke-Lubarsch), 6, 3, 601, 1931.
- 10) Sehrt, E.: Zbl. allg. Path. u. path. anat., 54, 353, 1932.
- 11) Walther, G.: Virchows Arch. path. Anat., 315, 573, 1932.
- 12) Branwood, A.W.: In "International Review of Connective Tissue Research" (Hall, D.A. ed.), 1, 13, 1963, Academic Press, N.Y.
- 13) Boucek, R.J., Noble, N.L. and Woessner, J.F., Jr.: In "Connective Tissue, Thrombosis, and Atherosclerosis" (Page, I.H. ed.), 193, 1959, Academic Press, N.Y.
- 14) Dougherty, T.F., Bigler, R., Schneebeli, G.L. and Salhanick, H.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 64, 466, 1956.

(昭和42年12月1日受付)