睪丸間質機能の検討

第7報 両側停留睪丸固定術後における HMG・HCG

剤の投与について

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任：園田孝夫教授)	奥	山	明	彦
	小	出	卓	生
	園	田	孝	夫
住友病院泌尿器科 (部長：板谷宏彬博士)	伊	東		博
	吉	岡	敏	昭
	並	木	幹	夫
大阪労災病院泌尿器科 (部長：水谷修太郎博士)	板	谷	宏	彬
	西	本	直	光
	水	谷	修	太

STUDIES OF ENDOCRINOLOGICAL FUNCTION OF TESTIS

Report 7. Administration of HMG and HCG
for Bilateral Cryptorchidism

Akihiko Okuyama, Takuo Koide and Takao Sonoda

Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director: Prof. Takao Sonoda, M.D.)

Hiroshi Ito, Toshiaki Yoshioka, Mikio Namiki and Hiroaki Itatani

Department of Urology, Sumitomo Hospital
(Chief: Hiroaki Itatani, M.D.)

Naomitsu Nishimoto and Shutaro Mizutani

Department of Urology, Osaka labour-Injuiry Hospital
(Chief: Shutaro Mizutani, M.D.)

1. Human menopausal gonadotropin (HMG) and human chorionic gonadotropin (HCG) were administered intramuscularly with each dose of 150 IU and 1,000 IU weekly for bilateral cryptorchid patients (n=16), whose testes were already surgically fixed in early childhood, from early pubertal stage (P_{2.3}) to after puberty for the purpose of recovery of fertility. As the control, non-treated bilatelal cryptorchid cases (n=10), normal early pubertal boys (n=10) and normal adult males (n=11) were selected.
2. First LH-RH and HCG tests were performed in cases before treatment, non treated (bilateral cryptorchid) cases and normal early pubertal boys and second LH-RH and HCG tests were performed after puberty in each three groups. After the second tests, in treated and non-treated cases, examinations of sperm and testicular biopsies (Johnsen's score count was used) were performed.
3. In the first tests, serum basal levels of FSH and peak levels of LH and FSH to LH-RH were significantly higher in both treated and non-treated cases than normal early pubertal boys.
4. In the second tests, serum basal levels of LH and FSH and peak levels to LH-RH were significantly higher and serum basal levels of testosterone and response to HCG were significantly lower in non-treated cases

than those of normal adult males, and serum basal levels of LH and FSH and peak levels to LH-RH were significantly higher and response to HCG were significantly lower in non-treated cases than those of treated cases.

5. Score counts in treated cases were significantly higher than those of non-treated cases and eleven cases (69%) of treated cases showed counts from 8.0 to 9.5, meanwhile five cases (50%) of treated cases showed counts below 6.0.

6. For the density of sperm, nine (56%) of treated cases showed oligozoospermia ($2-24 \times 10^6/\text{ml}$) and the rest of the cases azoospermia, meanwhile two (20%) of non-treated cases showed oligozoospermia ($1-5 \times 10^6/\text{ml}$) and the rest of the cases azoospermia.

要旨：幼年時に睪丸固定術を受けた両側停留睪丸26例を2群に分類し、1群（投与群、16例）に対しては思春期前半より性成熟の完成に至るまで HMG 150 国際単位、HCG 1,000 国際単位を週1度筋肉内投与、他群（非投与群、10例）に対しては加療せず経過観察し、両群に対して投与前に LH-RH、HCG 両負荷試験、投与後に LH-RH、HCG 両負荷試験の他に片側睪丸生検術（Johnsen の score count にて評価）、精液検査を施行、また正常群として思春期前半の正常男児および正常成人男子を選択し、それぞれに対して LH-RH、HCG 両負荷試験を施行した。投与前の LH-RH 負荷試験にて投与群および非投与群の血清 FSH の基礎値および LH、FSH の反応値が正常群に比較して有意に高値であり、投与後の LH-RH 負荷試験では非投与群の血清 LH、FSH の基礎値および反応値が投与群および正常群に比較して有意に高値であり、非投与群の血清 LH、FSH の基礎値および反応値が投与群に比較して有意に高値であつた。また HCG 負荷試験では非投与群の血清 testosterone の基礎値が正常群に比較して有意に低値であり、反応値は正常群、非投与群に比較して有意に低値であつた。投与群の score count は非投与群に比較して有意に高値であり、精液検査では、投与群では $2-24 \times 10^6/\text{ml}$ の乏精子症が9例、他は無精子症であるのに比較して非投与群では $1-5 \times 10^6/\text{ml}$ の乏精子症が2例、他は無精子症であつた。

緒 言

停留睪丸は高頻度に認められる先天異常のひとつであり、胎生期後半における内分泌性または非内分泌性の睪丸下降障害をその成因とするが、現在なお定説を得ない。本症は妊孕能力の庇護、睪丸間質細胞よりの性ステロイドの分泌能力、睪丸悪性腫瘍発生の防止と早期発見および美容形成的観点から幅広い関心が寄せられている。停留睪丸の精細管には、新生児期より組織学的障害が存在することは諸家により以前から指摘されており、加えて間質細胞にも組織化学的障害が存在することも併せて報告されており、これら障害は第二次性徴の進行とともに顕症化し、精子形成能力を失うと考えられるが、かかる停留睪丸が両側に存在する場合は、睪丸固定術の有無にかかわらず、妊孕能力の有無に関しては悲観的と言わざるを得ず、著者がかつて検討した症例についても少数例ではあるが全例無精子であつた¹⁾²⁾。著者らは、すでに本誌において性成熟前後の停留睪丸症例の血中 luteinizing hormone (以下 LH と略す)、follicle stimulating hormone (以下 FSH と略す)、testosterone (以下 T. と略す)の分泌動態の概略を述べ³⁾、さらに他誌にて、両側停留睪丸では思春期発来を境に分泌動態が著変し、こ

れが精細管および間質細胞の障害の顕症化を想定させていることを述べたが⁴⁾、最大の問題点である妊孕性の庇護については検討を加え得なかった。

著者らは、最近、いわゆる男子特発性不妊症 (nonenuchoidal idiopathic hypospermatogenesis) に対して human menopausal gonadotropin (以下 HMG と略す) および human chorionic gonadotropin (以下 HCG と略す)を併用し、その成績を検討したが⁵⁾⁶⁾、固定術を施行した両側停留睪丸に対しても主に妊孕能力の庇護を目的として、思春期前半より HMG、HCG の両剤を長期併用し、妊孕能力の予後を、非投与群と比較検討する機会を得たので述べてみたい。

対象および方法

対象は、1956年より1962年までの間、大阪大学医学部附属病院泌尿器科および関連医療施設において両側ソケイ部停留睪丸の診断にて両側睪丸固定術を受けた26例であり、固定術は Lanz-Dewison または DeNetto を基本とし、輸精管の連続性を確認のうえ施行された⁷⁾。年齢は17 1/2歳～20歳であり、すべて第二次性徴の完成を認め、加えて他の尿路生殖器の奇型、嗅覚異常、染色体異常、尿路および内外生殖器感染症等の既往は無く、睪丸固

定術前に HCG の投与を受けていない。まず、対象を無作為に投与群 (Group I) 16例と非投与群 (Group II) 1/2に分類した。投与群は年齢 171/2歳~19歳、平均 18 10/12歳、手術時年齢 3 1/2歳~6 1/12歳、平均 4 2/3歳、一方非投与群では年齢 18 1/6歳~20歳、平均 18 2/3歳、手術時の年齢 3 1/3~5 11/12歳、平均 4 3/4歳であり、投与群と非投与群との間に有意差を認めない。両群に対しては、第二性徴の前半 (P_{2-3} stage⁸⁾) に LH-RH および HCG 負荷試験を施行した (第一次負荷試験)。LH-RH 負荷試験は合成 LH-RH 体表 1m^2 当り $100\mu\text{g}$ 静注前および静注後 15分、30分、60分、120分に採血して血中 LH, FSH 値を求めた。また HCG 負荷試験は体表 1m^2 当り、10,000国際単位筋注前および筋注後約 4 日目 (92時間後) の血中 T を求めた⁹⁾¹⁰⁾。投与群に対しては、両負荷試験終了後 1~2 カ月より、HCG 1,000 国際単位 および HMG 150国際単位 (ヒュメゴン[®], 日本オルガノン社製, 1管中 HMG 75 国際単位 および LH 50 国際単位を含む) を週に 1度の割合で筋肉内投与した。投与期間は 3 1/12年~5年間であり、加療中は、性早熟の有無、肝機能検査等を十分観察した。加療終了後、1~2 カ月を経て両親の承認の下に陰囊皮膚切開法により左睾丸生検術および精液検査を施行した。切除睾丸組織は Bouin 氏液にて固定した後ヘマトキシリン・エオジン染色し Johnsen の score count に基づいて評価した¹¹⁾。また精液検査は 3度施行、精液 1ml 中精子数の平均値を求めた。さらに、前記要領に従って、LH-RH および HCG 負荷試験を施行し、血中 LH, FSH, T. の推移を観察した (第二次負荷試験)。非投与群に対しても、性徴発来前半、および性徴完成時に、投与群と同様の要領で LH-RH, HCG 負荷試験および、睾丸生検術、精液検査を施行した。また正常群として性徴発来前半 (13 1/2~14 2/3歳、平均 14 1/12歳) および性徴完成後 (24 1/2~291/4歳、平均 25 2/3歳) の健康男子各々 8名、11名を選出し、LH-RH および HCG 負荷試験を行なった。検体は凍結保存後、血中 LH, FSH については 2抗体法による radioimmunoassay 法にて、血中 T. についても radioimmunoassay 法にて測定した¹²⁾¹³⁾。

結 果

1) 第一次負荷試験：血中 LH の基礎値は投与群では $11.3 \pm 0.9\text{mIU/ml}$ 、非投与群では $11.6 \pm 1.0\text{mIU/ml}$ であり、正常群の $10.7 \pm 1.6\text{mIU/ml}$ に比較して統計学的に有意差は認め得ないが、やや高値を呈する傾向がある

Fig. 1 Serum Basal LH and Response to LH-RH in Three Groups

Fig. 2 Serum Basal FSH and Response to LH-RH in Three Groups

($p>0.1$). また投与群と非投与群でも有意差は認めない. 一方, 反応値については投与群では $25.8 \pm 2.4 \text{ mIU/ml}$, 非投与群では $25.4 \pm 1.6 \text{ mIU/ml}$ であり正常群の $23.0 \pm 1.8 \text{ mIU/ml}$ に比較して有意に高い ($p<0.005$, $p<0.01$). 投与群と非投与群の間には有意差は認めない (Fig. 1). 血中 FSH の基礎値は投与群では $18.0 \pm 3.7 \text{ mIU/ml}$, 非投与群では $20.3 \pm 3.1 \text{ mIU/ml}$ であり, 正常群の $15.1 \pm 2.2 \text{ mIU/ml}$ に比較してそれぞれ有意に高値である ($p<0.05$, $p<0.001$). しかし投与群と非投与群との間には有意差を認めない. 一方反応値については投与群では $38.3 \pm 4.7 \text{ mIU/ml}$, 非投与群では $40.3 \pm 5.3 \text{ mIU/ml}$ であり, 正常群の $31.2 \pm 2.1 \text{ mIU/ml}$ に比較していずれも有意に高値である ($p<0.001$). 投与群と非投与群の間には有意差は認めない (Fig. 2). 血中 T. の基礎値は投与群が $2.0 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$, 非投与群が $1.9 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$, 正常群が $1.9 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ でいずれの間にも有意差を認めない. また反応値についても投与群が $6.3 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$, 非投与群が $6.3 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$, 正常群が $6.4 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ であり, 各群間に有意差は認めない (Fig. 3).

2) 第二次負荷試験: 血中 LH の基礎値は投与群では $14.9 \pm 2.2 \text{ mIU/ml}$, 非投与群では $18.4 \pm 2.2 \text{ mIU/ml}$ であり, 正常群の $13.9 \pm 2.5 \text{ mIU/ml}$ に比較し投与群では有意差は認められないが, 非投与群では有意に高い ($p<0.001$). また非投与群は投与群より有意に高値である ($p<0.002$). 一方, 反応値については投与群が

Fig. 3 Serum Basal Testosterone and Response to HCG in Three Groups

Fig. 4 Serum Basal LH and Response to LH-RH in Three Groups

Fig. 5 Serum Basal FSH and Response to LH-RH in Three Groups

34.4±3.9mIU/ml, 非投与群が 39.2±2.5mIU/ml であり, 正常群の 31.4±3.3mIU/ml に比較し有意に高値である ($p<0.05$, $p<0.001$). また非投与群は投与群に比べ有意に高値である ($p<0.005$) (Fig. 4). 血中 FSH の基礎値は投与群が 21.8±5.9mIU/ml, 非投与群が 28.4±3.8mIU/ml で正常群の 18.4±2.6mIU/ml に対し非投与群は有意に高値であり ($p<0.001$), 投与群は高い傾向を示した ($p<0.1$). また, 非投与群は投与群に比較し有意に高値である ($p<0.005$). 一方反応値については, 投与群では 43.8±6.7mIU/ml, 非投与群では 54.3±8.6mIU/ml であり, 正常群の 33.1±1.5mIU/ml に比較していずれも有意に高値である ($p<0.0001$). また非投与群は投与群に比較し有意に高値である ($p<0.002$) (Fig. 5). 血中 T. の基礎値は投与群では 5.0±0.8ng/ml, 非投与群では 4.4±0.7ng/ml であり, 正常群の 5.4±0.5ng/ml に比較し非投与群が有意に低値である ($p<0.005$). 投与群と非投与群の間には有意差を認めないものの, 非投与群が低値を呈する傾向があつた ($p<0.1$). 反応値については投与群が 7.8±0.8ng/ml, 非投与群が 6.6±1.1ng/ml, 正常群が 8.3±0.8ng/ml で

Fig. 6 Serum Basal Testosterone and Response to HCG in Three Groups

非投与群は投与群および正常群に比較し有意に低値を呈する ($p<0.004$, $p<0.001$) (Fig. 6).

3) 睪丸組織像と精液所見: score count は投与群では 7.6±1.3, 非投与群では 6.1±1.5 であり, 両群間に有意差を認める ($p<0.02$). 各群について検討すると投与群では score count が 8 以上のものが 11 例 (69%) と過半数を占め, 逆に score count 6 以下のものが 3 例 (19%) と少数である. 非投与群では score count 8 以上のものが 2 例 (20%) と少なく, 逆に score count 6 以下

Fig. 7 Treatment group (HCG+HMG)

Fig. 8 Treatment group (HCG+HMG)

Fig. 9 Treatment group (HCG+HMG)

Fig. 10 Treatment group (HCG+HMG)

のものが5例(50%)と半数を占めている。精液所見では投与群では乏精子例が9例(56%),無精子例が7例(44%)であり、前者のうち精子数 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度の乏精子所見を呈するものが2例(12%)にみられた。乏精子所見を呈する9例はすべて score count 8以上であり、逆に無精子例では score count 6以下のものが3例にみられた。非投与群では乏精子例が2例(20%),無精子例が8例(80%)であり、前者はいずれも

Fig. 11 Treatment group (HCG+HMG)

Fig. 12 Treatment group (HCG+HMG)

精子数 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度の乏精子所見であつた。

精液所見を $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上と $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満および無精子に分け、投与群と非投与群で比較すると投与群の方が有意に精子数の多い症例がみられた ($p > 0.05$).

4) 相関関係: 第二次負荷試験における投与群の血中 LH, FSH, T. と score count についての相関性を検討

したところ, score count と血中 FSH, LH の基礎値, 反応値の間にそれぞれ有意に負の相関を認めた ($r = -0.825$, $r = -0.793$, $r = -0.871$, $r = -0.789$). また score count と T. の基礎値および反応値との間にそれぞれ有意に正の相関を認めた ($r = 0.696$, $r = 0.596$) (Fig. 7~12).

考 按

造精機序とくにヒトにおける詳細は未だ明らかにされているわけでは無いが, LH, FSH, T. の役割りとして次の点が指摘されている. まず LH は, 間質の Leydig 細胞を刺激して T. を主とする睾丸性 androgen の分泌を促進し, 睾丸精細管周囲の T. 濃度を末梢血濃度の 100 倍以上に維持する. この androgen は Sertoli 細胞を経て androgen binding protein (ABP) と結合し精祖細胞の分化, 活性化に関与すると考えられる. 一方, FSH の役割については, とくに精祖細胞から精細胞を経て精子に到る間のどのレベルで作用するかについては不明であるが, Klinefelter 症候群から Sertoli cell only 症候群さらにいわゆる noneunuchoidal hypospermatogenesis の症例において, 血中および尿中 FSH の増量がみとめられることから, FSH は blood gonadal barrier を経て germ cell の分化に直接関与しているものと考えられる¹⁴⁾. 停留睾丸の精祖細胞は下降側睾丸と比較して, すでに生下時に減少しているものが多く, 第二性徴の発来まで下降側睾丸は緩徐ではあるが増加する一方, 停留睾丸では殆んど増加のみられないことが報告されている¹⁾. 第二性徴の発来とともに下降側睾丸の精祖細胞は増殖, 分化を開始し, 大体 15 歳前後には精子形成にまで到ると考えられるが, 停留例では精祖細胞の増殖, 分化は十分で無く, 個体差は存在するものの, 性成熟の段階では, 精子形成は極めて不十分な状態であると考えられる. 著者は正常男児, 片側停留睾丸および両側停留睾丸について, 思春期前および思春期における血中 LH, FSH, T. の基礎値さらに反応値の推移を観察し, 思春期前では三者間に有意差が無いにもかかわらず, 思春期とくに後半に到ると両側停留睾丸では, 高 FSH 値がみられ, FSH ほど著明では無いが, LH も高値を示す傾向を認めた. また精索靜脈瘤を有する男児について血中 LH, FSH の推移を正常児と比較検討したところ, 性徴の進行に伴い FSH の増加が顕著となり, 組織学的にも精細管の障害が漸次著明となることを報告した¹⁵⁾. さらに精細管障害を有するものの一部には, HCG に対する間質の Leydig 細胞の androgen 分泌予備能が低下

していることを指摘したが⁹⁾, 本稿で FSH ほど著明でないにしても, 両側停留睾丸では思春期前半より, 高 LH の傾向がみとめられ, 非投与群では, 第二性徴の完成時正常群に比較して有意に高値を呈していることは興味深く, 停留睾丸では精細管のみならず間質細胞にも障害が存在し, 性徴の進行に伴い顕症化することが想定された. 我々は思春期前半すなわち, 末梢血のレベルで評価するならば, 精細管系および間質系の障害がさほど進行していない時点より, 第二性徴の完成までの間 HCG, HMG を併用投与したが, HCG については 1 回筋肉内投与によつて, 血中 T. は約 24 時間後には有意の増加をはじめ, 72~120 時間で最高値濃度を示し, その後の 24~48 時間は, 漸減はするものの基礎値を上回っているものと考えられるが, 睾丸組織中の T. 濃度も血中濃度に随伴すると考えられ, 週一回の HCG 投与によつて, 睾丸組織中は絶えず高 T. 濃度下に置かれていると考えられる¹⁰⁾. 一方, 筋肉内投与された HMG は投与後 8 時間で最高血中濃度に達し約 70 時間で半減するといわれており, 週 1 回の投与後 3~4 日間は, 血中 FSH は生理値をはるかに上回る高値に維持されると考えられる¹⁶⁾. 今回, HCG, HMG を投与した群では血中 FSH が, 投与終了後, 正常群に比較すればやや高値であるものの, 非投与群に比較して有意に低値であり, また score count, 精液所見から, 投与群と非投与群を比較検討する限り, 一部症例については HCG, HMG とくに HMG の長期投与によつて精細管障害の進行を抑制したものと考えている. また血中 LH についても, FSH ほど著明ではないにしても, 投与群では非投与群と異なり, 正常群に近い値に維持しえたことも興味深く, とくに HCG の投与によつて一部の症例では間質細胞の障害を庇護し得たものと理解している. 病的に高ゴナドトロピン状態下に置かれている個体に, さらに多量のゴナドトロピンを外的に長期投与し, 睾丸精細管および間質系の機能の庇護を計ることは paradoxical と考えられようが, 間脳下垂体性腺系の negative feed back 機構を介して高ゴナドトロピン状態下にあるのであり, 性腺障害が primary に存在していると解釈すれば, ゴナドトロピンの投与も合目的であると理解している. 造精機序の詳細は未だ不明であり, また経費患者負担を勘案し対象数を制限したため, 今回の治療成績の評価には多々問題点があるが, 両側停留睾丸の妊孕能力の予後が外科的固定術のみでは極めて不良であることは諸家の見解が一致しており, 今後は, さらに対象を拡大し, また投

与開始時期、投与方法および投与量についても検討して
いきたいと考えている。

結 語

1) 固定術後の両側停留辜丸16症例に対して思春期前半より HMG, HCG を長期併用投与し、第二性徴の完成後、非投与10例を含めて性内分泌機能および妊孕能力について比較検討した。

2) HMG, HCG 投与前に、LH-RH および HCG 両負荷試験を施行。また投与終了後にも両負荷試験を施行し、さらに辜丸生検術を Johnsen の score count にもとづいて評価した。

3) 第一次負荷試験では、投与群、非投与群ともに、血中 FSH の基礎値、反応値および LH の反応値がそれぞれ正常群に比較して有意に高値を呈した。

4) 第二次負荷試験では非投与群の血中 LH, FSH と T. の基礎値と反応値、および投与群の LH と FSH の反応値は正常群に比較してそれぞれ統計学的に有意に高値および低値を呈した。また投与群に比較して非投与群の血中 LH, FSH の基礎値と反応値は有意に高値を、また T. の反応値は有意に低値を呈した。

5) score count は投与群では5.0~8.5 (7.6 ± 1.3) で8以上の者が11例 (69%) と過半数を占めるのに対し、非投与群では4.0~8.0 (6.1 ± 1.5) で8以上の者がわずか2例 (20%)、逆に6以下の者が5例 (50%) と半数を占め両群間に有意差を認めた。

6) 精液所見では投与群は $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の乏精子症7例 (44%)、 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度の乏精子症2例 (12%)、無精子症7例 (44%) に対し、非投与群は $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の症例はなく、高度の乏精子症2例 (20%)、無精子症8例 (80%) で両群間に有意の差が認められた。

文 献

- Heldinger, Chr.: Histological data in cryptorchidism. Diagnosis and treatment. Job, J.-C., 3—13, Karger, Basel, 1979.
- 公平昭男: 停留辜丸の内分泌学的研究。第2報, 思春期前後の停留辜丸症例における androgen biosynthesis (in vitro) の検討。日泌尿会誌, 67, 795—806, 1976.
- 奥山明彦: 辜丸間質機能の検討。第4報, 停留辜丸術後について。日泌尿会誌, 69, 700—711, 1978.
- Okuyama, A., Itatani, H., Mizutani, S., Sonoda, T., Aono, T. and Matsumoto, K.: Pituitary and gonadal function in prepubertal and pubertal cryptorchidism. Acta Endocrinol. (Kbh), 95, 553—559, 1980.
- 奥山明彦, 水谷修太郎: 男子不妊症の治療経験。第1報, HCG/HMG 剤の併用について。泌尿紀要, 26, 563—566, 1980.
- 奥山明彦, 園田孝夫, 水谷修太郎: 男子不妊症の治療経験。第2報, HCG, HMG 各剤の投与量と妊孕性の予後について。泌尿紀要, 27, 355—359, 1981.
- 小金丸恒夫: 停留辜丸の診断と治療。西日本泌尿, 35, 162—167, 1973.
- Marshall, W.A. and Tanner, J.M.: Variation in the pattern of pubertal changes in boy. Arch. Dis. Child., 45, 13—23, 1970.
- 奥山明彦: 辜丸間質機能の検討。第1報, 正常者, 特発性不妊症, および Klinefelter 症候群に対する HCG 負荷テストについて。日泌尿会誌, 69, 679—685, 1978.
- Okuyama, A., Namiki, M., Koide, T., Itatani, H., Mizutani, S., Sonoda, T., Aono, T. and Matsumoto, K.: A single HCG stimulation test for normal and hypogonadal males. Arch. Androl., 6, 75—82, 1981.
- Johnsen, S.G.: Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testis; normal values and result in 335 hypogonadal males. Hormone, 1, 2—25, 1970.
- Aono, T., Kurachi, K., Mizutani, S., Hamanaka, Y., Uozumi, T., Nakashima, A., Koshiyama, K. and Matsumoto, K.: Influence of major surgical stress on plasma level of testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in male patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 535—542, 1972.
- 吉見輝也, 中井義勝, 遠藤治郎, 河野 剛, 吉本祥生: 血漿 testosterone の測定とその臨床応用。臨床化学 シンポジウム, 12, 113—117, 1972.
- Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. Physiol. Rev., 51, 1—32, 1971.
- Okuyama, A., Koide, T., Itatani, H., Sonoda, T., Aono, T., Mitsubayashi, S., Yoshida, T. and Miyagawa, M.: Pituitary-gonadal function in schoolboys with varicocele and indications of varicolectomy. Europ. Urol., 7, 92—96, 1981.
- 青野敏博, 宮崎正敏, 安田 基, 三宅 侃, 衣笠隆文, 塩路武徳, 近藤国男, 田中 善, 小池弘幸, 倉智敬一: HMG-HCG 療法と血中ホルモンの推移。産科と婦人科, 44, 614—618, 1977.

(1981年3月6日受付)