泌尿器科領域におけるポリアミン

第2報 尿路腫瘍及び前立腺肥大症における組織内ポリアミン

	湯	浅	誠
徳島大学医学部泌尿器科学教室	前	林	浩
(主任: 黒川一男教授)	香	川	征

POLYAMINES IN UROLOGICAL DISEASES

Report 2. Tissue Polyamines In Urological Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia

Makoto Yusasa, Koji Maebayashi and Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima

(Director: Prof. K. Kurokawa)

Polyamin concentrations of human cancerous and non-cancerous tissues from the kidney, bladder and testis were measured. In a comparative evaluation of each organ, putrescine, spermidine and spermine in cancerous tissues were higher than in non-cancerous tissues. This finding suggests that cancerous tissue produces higher levels of polyamines.

In non-cancerous tissue of the organs studied, the spermine level was highest and the spermidine and putrescine levels followed it. The levels of spermine in the kidney and spermidine in the testis were highest among normal tissues.

On the other hand, polyamines concentration in benign prostatic hyperplasia, specially spermine, was significantly high, being three times more than that of cancerous tissues.

Regarding glandular or fibromuscular types of benign prostatic hyperplasia, spermine level in glandular type was twice more than that of fibromuscular type. This finding suggests that spermine is produced by the glandular part of benign prostatic hyperplasia.

要旨: 人の組織内ポリアミン濃度について, 正常組織と癌組織の別に検討した. 同種臓器の正常組織と癌組織の比較では, put. spd. spm. ともすべて癌組織において有意に高値を示し, 癌組織における活発なポリアミンの産生を裏づけた.

癌組織では, put., spd., spm. とも各種臓器間に有意差は認められなかったが, 正常組織におけるポリアミン濃度は put. を除いて臓器による差が見られ, spd. は睪丸において特異的な高値を示し, spm. は腎, 睪丸, 膀胱の順で各臓器間にはすべて有意差が見られた. また組織内の各種ポリアミン濃度は, 正常組織, 癌組織とも, spm., spd., put の順であった.

一方 BPH における組織内ポリアミン濃度についても今回同時に検討したが, BPH 腺腫におけるポリアミン, 特に spm. 濃度は極めて高く, 他臓器の癌組織と比較しても3倍以上の高値を示した. そのため, BPH の組織内ポリアミン濃度については, BPH 腺腫を組織別に glandular type 及び fibromuscular type に分類しさらに検討した. glandular type の BPH 腺腫における spm. は fibromuscular type の腺腫の約2倍で他臓器の癌組織と比べても約4.5倍もの高値を示し, spm. が BPH 腺腫の腺成分より活発に産生されていることを示した. このことは精液中の spm. の働き及び BPH の成因等を考え合わせ, 極めて興味深かった.

緒 言

ポリアミンは細胞増殖と密接な関連があり近年新しい

腫瘍のマーカーとして注目を浴び, その臨床応用について種々の検討がなされている^{1)~3)}. すでにわれわれは,

癌患者における全血ポリアミン濃度について検討し報告したが、臨床症例では、全血ポリアミン濃度の上昇は末期癌患者にのみ認められ、早期癌患者では正常者との間に有意の差は認められず全血ポリアミン濃度を癌の早期診断に用いることは困難と思われた。

今回われわれは、人の組織内ポリアミン濃度を臓器別にそれぞれ正常組織と癌組織に分けて putrescine, spermidine, spermine (以後 put., spd., spm. と略す) の別に測定し、各群間の差異を比較検討するとともに、第1報にて報告した全血ポリアミン濃度の結果を合わせて考察を加え、若干の知見を得たので報告する。

また前立腺肥大症 (以後 BPH と略す) の腺腫は良性腫瘍に属するが、BPH 患者では全血ポリアミン濃度が正常者に較べ有意に高く、極めて興味深いため、その腺腫と被膜を BPH 群として別の1群を設け検討を行なった。

対 象

対象は昭和53年6月より54年12月までの1年6カ月間に当科にて手術を施行し、組織を入手し得た77症例102検体で、その年齢分布では最年少者は24歳、最年長者は81歳で、平均年齢は62.8歳であつた。疾患別の内訳は、腎盂腫瘍5症例7検体、膀胱腫瘍9症例9検体 (組織型は両群ともすべて移行上皮癌)、睪丸腫瘍9症例13検体 (1例両側性のものを含みその組織型は、精上皮腫5症例8検体、胎生癌2症例2検体、絨毛癌1症例2検体、奇型癌1症例1検体であつた)、前立腺肥大症腺腫 (以後 BPH 腺腫と略す) 25症例25検体、前立腺肥大症外科的被膜 (以後 BPH 被膜と略す) 14症例14検体、正常腎7症例8検体、正常膀胱9症例9検体、正常睪丸13症例17検体であつた (Table 1)。

摘出組織中肉眼的及び組織学的に全く異常所見の認められないものを正常群とし、腫瘍部分と別個に標本を採

取し、それぞれの湿重量 1g 当りのポリアミン量を測定して組織内ポリアミン濃度 (単位 nmol/wet g) とし、それぞれ put., spd., spm. の別に正常及び癌組織における各種臓器別の比較及び、正常組織と癌組織間の差異につき検討した。

一方、BPH 腺腫における組織内ポリアミン濃度、特に spm. 濃度は特異的に高いレベルを示し、spm. が精液産生等、前立腺本来の働きと関連し興味を持たれたため、BPH 腺腫の組織内ポリアミン濃度については、その組織像によりさらに2群に分類し検討した。すなわち、BPH 腺腫における fibrous element, muscular element, adenomatous element, cystic element等の各種成分中、腺成分を主体とするものを glandular type とし、それ以外の筋、線維成分が優位なものを fibromuscular type として大別し、両群間の差異につき検討した。両群の分別は組織学的に腺成分が50%を超えるものを glandular type とし他を fibromuscular type として分類した。なお、cystic element は glandular type の1亜型と考えられ、glandular type に入れた。この分類によると、BPH 25例中 glandular type は14例 fibromuscular type は11例であつた。

なおすべての組織は切開手術によつて得られたものを用い、TUR によるものは組織の損傷等を考慮して除外した。また、統計処理はすべて t 検定を用い信頼度95% ($p<0.05$) にて行なつた。

測定方法

測定はダンシル化薄層クロマトグラフィー法を用いた⁴⁾。この測定原理及び詳細は検体の処理方法を除けば、第1報にて報告した全血ポリアミン濃度の測定とほぼ同様である。すなわち、各組織の湿重量を測定後それぞれの重量の9倍量の2%過塩素酸 (PCA) を加え、homogenization した後、遠沈して、除蛋白を行ない、その上清を取り組織抽出液を得る。これ以後の操作は全血ポリアミン濃度の測定と全く同様で、blank 及び standard とともに検体をダンシル化し、シリカゲル薄層上に展開して put., spd., spm. の別に分離抽出後それぞれの蛍光を測定し、blank, standard と比較して検体中のポリアミン量を求める。組織抽出液は測定過程にて200倍に希釈されているため、検体中のポリアミン量を200倍して組織内ポリアミン濃度 (nmol/wet g) とする。

結 果

(A) 正常組織及び癌組織におけるポリアミン濃度について

Table 1 Distribution of age.

		~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	total
Normal tissue	kidney		1		6				7
	bladder				3	2	4		9
	testis	4	1	1	2	1	3	1	13
Carcinoma	Pelvis				3	1	1		5
	bladder				3	4	2		9
	testis	2	3		2		1	1	9
BPH	adenoma					6	17	2	25
	capsule					3	9	2	14

Table 2 Polyamine levels in tissues (Mean±S.D.)

	Put	Spd	Spm	Total	Spd / Spm
Kidney (N)	56.4±28.0	132.9±47.0	500.6±89.0	689.9±117.0	0.27±0.08
Bladder (N)	78.7±62.0	118.1±46.0	261.8±70.0	425.6±116.0	0.45±0.19
Testis (N)	90.8±22.0	265.2±47.5	406.3±39.4	776.9±88.7	0.64±0.12
Pelvic Ca.	112.1±68.0	377.2±52.0	973.0±408.0	1411.9±510.0	0.33±0.13
Bladder Ca.	175.1±51.0	412.6±221.0	852.1±362.0	1440.3±570.0	0.53±0.23
Trans. C. Ca.	147.6±40.0	399.0±122.0	905.0±238.0	1427.9±552.0	0.44±0.14
Testicular Ca.	159.2±46.2	468.4±92.0	783.6±150.9	1441.3±268.4	0.66±0.10
BPH (Adenoma)	184.4±46.8	349.8±50.5	3119.5±693.7	3506.6±815.7	0.11±0.02
BPH (Capsule)	87.3±27.1	148.2±50.6	1263.3±578.4	1523.7±636.3	0.13±0.04

Fig. 1 Analysis of polyamines of tissues

1) putrescine (Table 2, Fig. 2, Fig. 5)

a) 正常組織

正常組織中の put. 濃度は、睾丸 90.8 ± 22.0 nmol/wet g, 膀胱 78.7 ± 62.0 nmol/wet g, 腎 56.4 ± 28.0 nmol/wet g の順であつたが、3者の間には有意の差は認められなかつた。

b) 癌組織

癌組織中の put. 濃度は、腎盂癌 112.1 ± 68.0 nmol/wet g, 膀胱癌 175.1 ± 51.0 nmol/wet g, 睾丸腫瘍 159.2 ± 46.2 nmol/wet g であり、組織学的診断が同じである腎盂癌と膀胱癌を移行上皮癌としてまとめると、その平均値は 147.6 ± 40.0 nmol/wet g であつた。同種臓器の癌組織と

正常組織の間では明らかな有意差が認められ、すべて癌組織において高値を示したが、癌組織間では臓器別の有意差は認められなかつた。また、睾丸腫瘍ではその組織別に検討を行なつたが、症例数が少ないこともあつて有意の差は見られなかつた。

c) BPH

BPH 腺腫における put. 濃度は 184.4 ± 46.8 nmol/wet g と癌組織とほぼ同程度の高いレベルを示し、他臓器の正常組織と比較して有意に高値を示した。一方 BPH 被膜における put. 濃度は 87.3 ± 27.1 nmol/wet g と低く、他の正常組織とほぼ同じレベルであり、腺腫と被膜の間には明らかな有意差が見られた。また、腺腫では各測定値間のバラつきが大きい、put. が高値を示す症例は他のポリアミンも高い傾向を示した。

2) spermidine (Table 2, Fig. 3, Fig. 5)

a) 正常組織

spd. は正常組織中睾丸組織において 265.2 ± 47.5 nmol/wet g と最も高値を示し、腎 132.9 ± 47.0 nmol/wet g, 膀胱 118.1 ± 46.0 nmol/wet g の順となつてゐるが、put. とは異なり、正常組織間でもかなりの差が見られ、睾丸内 spd. 濃度は、他臓器と比較して有意に高値を示した。

b) 癌組織

癌組織における spd. 濃度は、高い順に睾丸腫瘍 468.4 ± 92.0 nmol/wet g, 膀胱癌 412.6 ± 221.0 nmol/wet g, 腎盂癌 377.2 ± 52.0 nmol/wet g (移行上皮癌 399.0 ± 122.0 nmol/wet g) であり、正常組織に較べると、極めて高いレベルを示し、同種臓器の正常組織との間にはすべて明らかな有意差が認められたが、正常組織群とは異なり、癌組織では各臓器間に有意の差はなく、睾丸腫瘍におい

Fig. 2 Putrescine levels in tissues

Fig. 3 Spermidine levels in tissues

て、やや高値を示したのみであつた。

c) BPH

BPH 被膜における spd. 濃度は $148.2 \pm 50.6 \text{ nmol/wet g}$ と正常組織における spd. 濃度と同じレベルであつたが、BPH 腺腫における spd. 濃度は $349.8 \pm 50.5 \text{ nmol/wet g}$ と他臓器の癌組織とほぼ同じ高いレベルを示し、腺腫と被膜の間には明らかな有意差が認められた。

3) spermine (Table 2, Fig. 4, Fig. 6)

a) 正常組織

正常組織における spm. 濃度は臓器により明らかな差が見られ、高い方から順に、腎 $500.6 \pm 89.0 \text{ nmol/wet g}$ 、睾丸 $406.3 \pm 39.4 \text{ nmol/wet g}$ 、膀胱 $261.8 \pm 70.0 \text{ nmol/wet g}$ であつたが、各臓器間にはすべて有意差が認められた。

b) 癌組織

正常組織とは異なり、癌組織では組織内 spm. 濃度の

Fig. 6 Significant relationships with spermine and spd/spm in tissues

	Kidney (N)	Bladder (N)	Testis (N)	Pelvic Ca.	Bladder Ca.	Trans. C. Ca.	Testicular Ca.	B P H Adenoma	B P H Capsule
Kidney (N)		+	+	N.S.	+	+	+	+	+
Bladder (N)	+		+	N.S.	N.S.	N.S.	+	+	+
Testis (N)	+	+		+	+	+	N.S.	+	+
Pelvic Ca.	+	+	+		N.S.	N.S.	+	+	+
Bladder Ca.	+	+	+	N.S.		N.S.	+	+	+
Trans. C. Ca.	+	+	N.S.	N.S.	N.S.		+	+	+
Testicular Ca.	+	+	+	N.S.	N.S.	N.S.		+	+
B P H (Adenoma)	+	+	+	+	+	+	+		N.S.
B P H (Capsule)	+	+	+	+	+	+	+	+	

N.S. : Not Significant + : P<0.05

Table 3 Polyamine bevels in BPH (Mean±S.D.)

	Put	Spd	Spm	Total	Spd / Spm
B P H (Adenoma)	184.4±46.8	349.8±50.5	3119.5±693.7	3506.6±815.7	0.11±0.02
B P H (Capsule)	87.3±27.1	148.2±50.6	1263.3±578.4	1523.7±636.3	0.13±0.04
B P H Glandular type (adenoma)	223.8±75.6	407.9±71.5	4169.1±901.9	4780.7±966.1	0.10±0.02
B P H Fibromuscular type	119.0±25.8	286.4±58.4	1815.1±467.1	2220.2±514.9	0.16±0.04

Fig. 7 Polyamine levels in glandular type and fibromuscular type of BPH

0.10と高く、膀胱癌の0.53±0.23及び、腎盂癌の0.33±0.13と比較すると有意差が見られた。一方同種臓器の正常組織と癌組織を比較すると、すべて有意の差は見られず、spd. と spm. はともに平行した上昇を示しており spd./spm. は、臓器による特異性があるものと思われた。

c) BPH

BPH 腺腫における spd./spm. 比は0.11±0.02と極めて低値を示し、他臓器との間には有意の差が認められたが、BPH 被膜における spd./spm. 比も0.13±0.04と低く腺腫と被膜の間には有意の差は見られなかつた。

(B) BPH における組織内ポリアミン濃度について

glandular type の各種ポリアミン濃度は, put. $223.8 \pm 75.6 \text{ nmol/wet g}$, spd. $407.9 \pm 71.5 \text{ nmol/wet g}$, spm. $4169.1 \pm 901.9 \text{ nmol/wet g}$ であり, spd. 以外のポリアミンは極めて高く, 特に spm. は他臓器の正常組織と比べて8倍から16倍, 癌組織と比較しても約4.5倍もの特異的な高値を示した. 一方 fibromuscular type における各種ポリアミン濃度は put. $119.0 \pm 25.8 \text{ nmol/wet g}$, spd. $286.4 \pm 58.4 \text{ nmol/wet g}$, spm. $1815.1 \pm 467.1 \text{ nmol/wet g}$ であり, 両群を比較すると glandular type は put. では fibromuscular type の約1.8倍, spd. では約1.4倍, spm. では約2.3倍もの高値を示しており, すべて明らかな有意差が見られた. また, fibromuscular type の腺腫と BPH 被膜における各種ポリアミン濃度を比較すると, put., spd., spm. とともに fibromuscular type の腺腫において有意に高値を示した. spd./spm. 比では glandular type, fibromuscular type 及び BPH 被膜の間では有意の差は認められなかった.

考 案

(A) 正常及び癌組織におけるポリアミン濃度について

今回われわれが測定した臓器は, 腎, 睪丸, 膀胱の3種であるが, これら組織内各種ポリアミン濃度はすべて spm., spd., put. の順であり, これは諸家の報告⁵⁾⁶⁾⁷⁾と同様である. 正常組織間における各種ポリアミン濃度の比較では put. は各臓器間に有意の差は認められなかったが, spd. は睪丸において特異的に高く, 他臓器との間には有意差が見られた. また, spm. は腎, 睪丸, 膀胱の順で, 3者の間にはすべて有意差が見られ, 臓器特異性が認められた.

一方正常膀胱における組織内ポリアミン濃度は他臓器と比較すると極めて低値を示したが, これは膀胱組織ではコラーゲン等の間質成分が多く, 組織内細胞密度が小さいためではないかと考えられ, 各種臓器内のポリアミン濃度は, DNA, RNA または蛋白質濃度等を考慮に入れた単位での比較がより適切ではなかったかと考える.

同種臓器の正常組織と癌組織におけるポリアミン濃度を比較すると, put., spd., spm. とともに癌組織において有意に高値を示し, 癌組織における活発なポリアミンの産生を示すとともに, 癌患者における各種体液中のポリアミン濃度の増加を裏づけるものであったが, 血中ポリアミン濃度は, われわれも第1報にて報告した通り, 進行癌患者や, 放射線療法, 化学療法等の治療に際してのみ上昇し, 今回報告したような組織でのポリアミンの産生

を直接的に反映するものではなかった. これは, ポリアミンの代謝, 排泄等の因子の関与によるものと考えられる.

Ferioli⁸⁾, Janne⁹⁾ らは, spd./spm. 比が細胞増殖と密接な関連があると報告しており, また松田らは, spd./spm. 比は細胞の分化の程度が低いほど¹⁰⁾大きくなると報告しているが, われわれの検討では, それを裏づけるような結果は得られず, ただ細胞増殖能の高いと思われる睪丸組織において spd./spm. 比が有意に高値を示したに過ぎなかった. なお spd./spm. 比は, 各種臓器間ですべて有意差が見られ, 臓器特異性を示す点で興味を持たれた.

(B) BPH における組織内ポリアミン濃度について

今回のわれわれの検討では, 前立腺肥大症における組織内ポリアミン濃度, 特に spm. 濃度は, その腺成分において有意に高いことが実証されたが, このことは, これらの腺組織においてポリアミンが活発に産生されていることを示すものであり, ポリアミンの持つ蛋白や, 核酸合成に対する一種の補酵素的な働きを考えると, BPH の腺腫は, 極めて活動的な腺細胞の集団であると言える. BPH の成因については諸説があり, 未だ完全には解明されていない. Moore¹¹⁾ は, BPH は前立腺の中葉及び側葉の尿道周囲の部より発生すると報告しており, この見解は現在広く支持されているが, この発生母地については, Moore のように真の前立腺より発生するとする意見と, 真の前立腺とは明らかに異なる, 内腺と呼ばれる全く別の腺組織から発生するという意見¹²⁾があり, 最近の研究¹³⁾¹⁴⁾でもこの点に関しては意見の一致を見ない. また, 内腺の本来の働きについても, なおその詳細は不明である. 完成した BPH の腺腫は成人の前立腺と構造上極めて類似しており, その機能についても, Moore¹⁵⁾ は巨視的な測定結果ではあるが, 本来の前立腺液とほとんど同様の液を分泌していると報告している. しかしながら, この点に関しても, 詳細な報告は少なく, なお不明な点が多い. しかし, BPH の腺腫における多量のポリアミン産生と, 人の精液中の高濃度のポリアミンは, BPH の発生母地とされる内腺が, 単なる粘液腺ではなく, 本来何らかの生理的な分泌機能を持った, 活動性のある腺組織であることを推測させるものである.

正常者における精液中の平均ポリアミン濃度は, William¹⁶⁾によると, spd. 214 nmol/ml , spm. $1,352 \text{ nmol/ml}$ であり, この値を BPH の組織内ポリアミン濃度

と比較すると, glandular type の腺腫の1/2~1/3で, fibromuscular type の腺腫と BPH 被膜の中間の値である。このことも精液中のポリアミンが, 前立腺の腺成分より分泌されたものである事を示す1つの裏づけと考えられるが, 正常前立腺において, ポリアミンが内腺のみより分泌されるものか, 内腺, 外腺の両者より分泌されるものかは不明で, BPH の成因と合わせ, 今後の検討が待たれる。

精液中のポリアミンについても, 未だ充分な解明はなされておらず, 定説はないが, William¹⁶⁾らは精液中のポリアミンは精子の運動と関連し, 不妊症ではポリアミンの低値と相関して運動率の低下が見られると報告している。これについては, 相反するような報告¹⁷⁾も見られ, さらに詳細な検討が待たれる所であるが, 前立腺における多量のポリアミンの産生及び, 精液中の高濃度のポリアミンを考え合わせると, 精液中のポリアミンが何らかの生理的役割を担っていることは十分に考えられ, 興味の持たれる所である。

結 語

1) 正常組織(腎, 膀胱, 睪丸)における各種ポリアミン濃度は, すべて $\text{spm.} > \text{spd.} > \text{put.}$ の順であり, put. では各臓器間に有意の差はなく, spd. は睪丸において有意に高値を示し腎, 膀胱では差はなく, spm. は腎, 睪丸, 膀胱の順で3者の間にはすべて有意差が見られた。

2) 同一臓器の正常組織と癌組織の間では, put. , spd. , spm. ともすべて癌組織において有意に高く, 癌組織における活発なポリアミン産生を裏づけるものであった。

3) BPH における組織内ポリアミン濃度, 特に spm. 濃度は特異的に高く, 他臓器の癌組織と比較しても3倍以上の高値を示した。

4) BPH を組織成分により glandular type と fibromuscular type に大別し, それぞれの組織内ポリアミン濃度を比較すると put. , spd. , spm. とともに glandular type において有意に高値を示し, ポリアミンがこれらの腺により産生されていることを示した。

(稿を終えるにあたり, 御指導, 御協力下さった徳島大学歯学部生化学教室の竹田義郎教授, 井上秀夫助教授に深く感謝致します。なお本論文の要旨は第68回日本泌尿器科学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Russel, D.H., Levy, C.C., Schimpff, S.C. and Hawk, I.A.: Urinary polyamines in cancer

- patients. *Cancer Res.*, **31**, 1555—1558, 1971.
- 2) 植原典美, 佐伯行一, 白川 茂, 堂前尚親, 内野治人: 癌患者における赤血球ポリアミン量の検討. *医学のあゆみ*, **107**, 23—25, 1978.
- 3) Russell, D.H., Durie, G.G.M. and Salmon, S.E.: Polyamines as predictors of success and failure in cancer chemotherapy. *Lancet*, **2**, 797—799, 1975.
- 4) 井上秀夫, 竹田義郎, 大工原恭: ポリアミン, 生化学実験講座11, —アミノ酸代謝と生体アミン(下)—, 951—994, 1976.
- 5) 仁田正和, 仲西義祐, 樋上昌男, 御供奉治, 山本正治: 老化とポリアミン. *医学のあゆみ*, **109**, 552—554, 1979.
- 6) 松田 稔, 長船匡男, 中野悦次, 園田孝夫, 清原久和, 古武敏彦: ヒト腎細胞癌の基礎的研究, 第4報, 腫瘍組織内ポリアミン類の含量について. *泌尿紀要*, **25**, 1239—1245, 1979.
- 7) Udo Duzendorfer and Diane Haddock Rurrell: Altered polyamine profiles in prostatic hyperplasia and in kidney tumors. *Cancer Res.*, **38**, 2321—2324, 1978.
- 8) Maria Elena Ferioli and Roberto Comolli: Changes of liver and kidney polyamine levels during ageing. *Exp. Geront.*, **10**, 13—15, 1974.
- 9) Janne, J., Raina, A. and Siimes, M.: Spermidine and spermine in rat tissue at different ages. *Acta. Physiol. Scand.*, **62**, 352—358, 1964.
- 10) Minoru Matsuda, Masao Osafune, Toshihiko Kotake, Takao Sonoda, Kengi Sobue and Teruo Nakajima: Concentrations of polyamines in renal cell carcinoma. *Clinica. Chimica. Acta.*, **87**, 93—99, 1978.
- 11) Robert A. Moore: Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. *J. Urol.*, **50**, 680—710, 1943.
- 12) I.E. LeDuc, M.D.: The anatomy of the prostate and the pathology of early benign hypertrophy. *J. Urol.*, **42**, 1217—1241, 1939.
- 13) John E. McNeal: The prostate and prostatic urethra. A morphologic synthesis. *J. Urol.*, **107**, 1008—1016, 1972.
- 14) John E. McNeal: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest. Urol.*, **15**, 340—345, 1978.
- 15) Robert A. Moore, Mary L. Miller and Allister McLellan: The chemical composition of prostatic secretion in relation to benign hypertrophy of the prostate. *J. Urol.*, **46**, 132—137, 1941.
- 16) William R. Fair, M.D., Robert B. Clark and Nancy Wehner: A correlation of seminal polyamine levels and semen analysis in the human. *Fertility and Sterility*, **23**, 38—42, 1972.

(1981年12月10日受付, 特別掲載)