

## 睪丸機能の下垂体性腺刺戟ホルモン 分泌能に及ぼす影響について

横浜市立大学医学部泌尿器科教室（主任 原田 彰教授）（指導 西村隆一講師）

石 井 富 夫

### Influence of the Testicular Function on the Pituitary Gonadotrophine Secretion

Tomio ISHII

*From the Department of Urology, Yokohama University School of Medicine*

*(Chief : Prof. A. Harada)*

*(Director : Instr. R. Nishimura)*

1. Influence of testicular function on gonadotrophic hormone of the anterior lobe of pituitary gland was studied in 7 cases of primary hypogonadism accompanied with excessive excretion of urinary gonadotrophine.

In all the cases, spermatogenesis was disappeared and Leydig interstitial cells were increased. Some of the Leydig cells were thought to be functionally inactive.

2. Pituitary-gonadal function was investigated using rats of gonadal dysfunction, which were experimentally produced by administration of cadmium chloride. The study was performed ranging from 6 hours until 360 days administration.

a) The seminiferous tubules were completely destructed and no evidence of regeneration was noted.

b) Leydig interstitial cells regenerated interstitial tissue of the testis but secretory activity of androgen of the cells was not completely recovered.

c) Pituitary gonadotrophine was increased after the 50th day following the administration but rate of increase was lower than that of the castrated rats.

From the result of the above mentioned clinical and experimental studies, it was concluded that androgen which was secreted from the interstitial cells of the testis take a part regulatory mechanism of pituitary gonadotrophine secretion although seminiferous tubule elements including Sertoli cells play an important role regulation.

### I 緒 言

睪丸機能は、ホルモン分泌作用と精子形成作用に大別しうが、その機能は睪丸自体が独立して行なうものでないことは他の内分泌腺臓器と軌を一にしており上位中枢である下垂体と密接且動的な関係の下に機能が円滑に発揮されている。即ち下垂体前葉より分泌される性腺刺戟ホルモンにより睪丸機能は支配調節されてい

る。

現在、下垂体性々腺刺戟ホルモン（以下Gと略記）と睪丸機能との関係については、卵胞刺戟ホルモン（follicle-stimulating hormone, F. S. H.）は精細管上皮に作用して精子形成を促進し、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone, L. H.）は Leydig 氏間質細胞に作用して男性ホルモン分泌を促進するものとされ、後

者はまた間質細胞刺激ホルモン (interstitial cell stimulating hormone, I. C. S. H.) とも呼ばれている。この他、黄体機能の維持及び乳汁分泌に関与する黄体持続ホルモン (lutotropin, L. T. H.) の分泌も認められているが、その睪丸に対する作用は現在尚不明である。近時 Segaloff (1955, 1959)<sup>11)</sup> は下垂体性Gの単独説を発表しているが、これととも、Gが睪丸機能を支配するという点では従来の考と同様である。

ところで睪丸下垂体系に於て、更に注目すべき点は睪丸機能が逆に下垂体性G分泌に影響を与えるという事である。かくの如き睪丸下垂体系に存在する二つの大きな相互関係の中、下垂体性Gの睪丸機能支配に関しては、前述の如く黄体持続ホルモンの作用を除いては、既に解明されており、今日の内分泌学はすべて前述の定説を基礎として発展している。一方睪丸機能による下垂体性G分泌調節機序に関しては、現在、2つの本質的に異なる意見が述べられている。即ち、McCullagh 一派の抑制説 (inhibition hypothesis) と、Heller 一派の利用説 (utilization hypothesis) とであるが、ともに未だ仮説の域を出ず、その解決が望まれている。

近時泌尿器科学領域に於いても、内分泌学的研究が盛んに行なわれる様になり、睪丸機能失調と尿中下垂体性G排泄値との間に一定の関係が存在する事が知られるに至つた。而して Heller and Nelson (1948)<sup>9)</sup>、Howard et al. (1950)<sup>4)</sup> 等に従つて尿中G排泄値の測定が男子性腺機能失調症の必須診断法の一つになっている。また Sniffen, Howard and Simmons (1950)<sup>5)</sup> (1951)<sup>6)</sup> 及び Nelson (1950)<sup>7)</sup> 等により精細管障害の程度及び型と尿中G排泄値との関係が報告されている。男子不妊症の診断治療にも睪丸組織所見と共に尿中Gの態度が重要視されている。更に興味ある事実は、前立腺癌治療に於ける下垂体性G分泌抑制の試みである。前立腺癌の治療としては、Huggins (1941)<sup>8)</sup> により始められた抗男性ホルモン療法という輝かしい業績があるが、その後の研究により、本療

法を以てするも、なお再発のみられる場合があることが知られ、それに対しては外科的副腎切除術や Cortisone による薬物的副腎切除術が行なわれてきたがさらに最近ではより上位中枢である脳下垂体の切除術も行なわれる様になつた。(Scott (1954)<sup>9)</sup>、Fergusson (1957)<sup>10)</sup>) 従つて再発性前立腺癌の治療法として今後下垂体機能抑制と言う問題が取上げらるべきである。

要するに睪丸下垂体系に於て睪丸機能が下垂体性G分泌に及ぼす影響を解明することによつて睪丸機能の生理的活動並びに病理的变化に正しい解釈を下しうるとともに再発性前立腺癌治療にも飛躍的な方法が見出し得るのではないかと思う。私はかかる立場から原発性睪丸機能失調症を検討し且つ塩化カドミウムによる睪丸機能障害に就て動物実験を行なつたので、ここにその概要を報告する次第である。

## Ⅱ 下垂体性G分泌に及ぼす睪丸の影響について

1905年 Fichera は、雌雄動物とも性腺を剔除すると下垂体が肥大し特有の組織学的変化を起すことを報告した。Evans and Simpson (1929)<sup>11)</sup> もラットに於ける性腺剔除後の下垂体重量増加は、性腺刺激能力の増加を伴うことを明らかにした。その後もかかる主旨の動物実験が数多く報告されている。一方、人に於ても以前より去勢者に於ては、尿中Gの排泄が著明に増加していることが知られており、また思春期前に起つた高度の睪丸萎縮者 (functional pre-puberal castrates (Heller, Nelson and Roth. (1943)<sup>12)</sup>)) や Leydig 氏間質細胞の後天的機能障害、例えば男子更年期障害 (Heller and Myer (1944)<sup>13)</sup>) 或は精細管障害、例えば Klinefelter 氏症候群 (Klinefelter et al. (1942)<sup>14)</sup>) 等の症例に於ても尿中Gが上昇することが報告されている。かくの如く睪丸機能が完全に欠除するか、或は原発性睪丸機能障害のため睪丸機能が低下した場合には、尿中Gが増加することは明らかである。換言すれば睪丸機能が正常な場合には、下垂体よりのG分泌を正常に保つならんかの機序が存在することが考えられ、睪丸機能の消失又は低下の場合にはこの機序が完全に行なわれないために、G分泌が増加するものと考えられる。

しからばG分泌を正常に保つならんかの機序とは、

睾丸機能の何れの部分に依存しており、その失調の場合にはどの様にしてG分泌の増加が起るのであろうか、これに就いての Heller and Nelson (1948)<sup>16)</sup>の見解は次の如くである。

- (a) 男性ホルモンの下垂体前葉機能抑制作用の不全。
- (b) 男性ホルモン以外の睾丸ホルモンによる下垂体前葉機能抑制作用の不全。
- (c) Gが睾丸において利用又は不活性化される作用の不全。

これらの中、(a)(b)が所謂抑制説であり、(c)は利用説と称されるものである。Heller and Nelson等は、睾丸より分泌されるホルモンは男性ホルモンのみであるとする、即ち、男性ホルモン以外の特別な下垂体機能抑制ホルモンの存在を考へぬ一派であり、G分泌増加の機序として、利用説を唱えている。

(1) 利用説 (utilization hypothesis) (Heller and Nelson (1945)<sup>16)</sup> (Heller, Maddock, Jungk and Nelson (1949)<sup>17)</sup>)

Heller, Heller and Sevringhaus (1942)<sup>18)</sup> は閉経期及び去勢婦人で尿中 F. S. H. 排泄の増加が見られることは、血中より F. S. H. を除去する卵巢の機能が障碍されるためであるとした。Heller and Nelson (1945)<sup>16)</sup> (1948)<sup>16)</sup>, Heller et. al. (1949)<sup>17)</sup>等は男子に於ける F. S. H. 排泄の増加は、精細管障碍のためその部に於ける F. S. H. の利用が障碍されることに基いているとの利用説を唱えた。即ち睾丸機能失調の場合、G分泌増加が見られるのは睾丸から分泌される男性ホルモンによる下垂体機能の抑制が行れなくなるためとの説に対して、Heller 一派は所謂 Klinefelter 氏症候群の如き思春期性精細管障害 (puberal seminiferous tubules failure) の場合には、二次性徴、17-K.S. 排泄値、Leydig 氏間質細胞の組織学的所見等何れよりみても、睾丸の男性ホルモン分泌は正常と判定し得るにもかかわらず著明なG分泌上昇が認められる点からG分泌増加が男性ホルモンによる下垂体機能抑制の缺乏に基くことは考えられないとした。

しかしその後 Klinefelter 症候群に於いても、男性ホルモン分泌が軽度に減少する場合もありうることが判明したし、又 Nelson and Heller (1945)<sup>19)</sup> はこれら症例の Leydig 氏間質細胞は早晚萎縮変性を示すことを認め、男性ホルモン分泌減少説も否定し得ないかに思われた。しかし男子不妊症のある症例では Leydig 氏間質細胞の所見も男性ホルモン産出も正常で精子形成の障碍 (組織学的には一般に精細管の硝子様変性を認める) があるに過ぎない場合でも尿中G値

は上昇している事実より Heller 一派は、尿中Gの上昇と男性ホルモン産出との間に、直接の関係を見出しえず、むしろ、G排泄上昇の機序として精細管機能障に考慮をめぐらしたのである。

かくの如く男性ホルモン抑制説が否定された後に尚、2つの仮説が考えられる。即ち1つは男性ホルモン以外の睾丸ホルモンによる下垂体抑制説であり、他は利用説である。前記 Leydig 氏間質細胞所見が全く正常で而も尿中G値が上昇している男子不妊症の症例に於て、非男性ホルモン性性腺刺激ホルモン抑制物質 (nonandrogenic gonadotrophin inhibitor) が間質細胞より分泌されるとは考えられずもしかかる抑制物質が存在するとすれば、精細管中の細胞より分泌される可能性が大きい。

次いで Heller 一派は Sertoli cell only syndrome 即ち精細管中にわずかに正常と思われる Sertoli 細胞のみを残し、他の細胞要素を全く欠きしかも Leydig 氏間質細胞機能は正常であるという男子不妊症の一特殊型に於ける尿中G排泄に就いて考察している。即ち若し、Sertoli 細胞に於て非男性ホルモン性下垂体抑制物質が産生されるならば、Sertoli cell only syndrome に於てはG排泄値は正常であるべきである。しかし Heller and Nelson (1948)<sup>16)</sup>, Heller et. al. (1948)<sup>20)</sup> の Sertoli cell only syndrome の症例では、尿中G値が著明に上昇していた。それ故に Heller 一派は Sertoli 細胞による非男性ホルモン性G抑制物質の産生は否定し得ると述べ残る唯一の仮説即ち利用説を唱えたのである。

利用説とは睾丸機能の中精子形成過程に於ては、F. S. H. が利用され不活性化され、Leydig 氏間質細胞に於ては、I. C. S. H. が利用不活性化されるが、睾丸機能失調の場合には、この利用不活性化が行れないためG分泌が増加すると考えるものである。

(2) 抑制説 (Inhibition hypothesis) (McCullagh (1932)<sup>21)</sup> (Klinefelter et. al. (1942)<sup>14)</sup>) (Howard et. al. (1950)<sup>4)</sup>)

睾丸に於けるホルモン分泌作用として最も明かなものは男性ホルモン (testosterone) 分泌で、これは一般に Leydig 氏間質細胞より分泌されるとされている。しかし睾丸から分泌されるホルモンのみではなく、牡牛、種馬等の睾丸中に卵胞ホルモンが見出され Goldzieher (1952)<sup>22)</sup> も、人の睾丸より estradiol を分離した。睾丸に於ける卵胞ホルモンの分泌源に就いては、犬及び人の Sertoli 細胞腫瘍の場合、女性化現象を伴う事実より Sertoli 細胞がその分泌源と考えられていた。Huggins and Moulder (1945)<sup>23)</sup>, Berthrong

et. al. (1949)<sup>24)</sup>, Teilum (1949)<sup>26)</sup> 近年, Maddock et. al. (1951)<sup>26)</sup> 等は Leydig 氏間質細胞による卵胞ホルモン分泌説を唱えている。しかし Perlman (1950)<sup>27)</sup>, Wislocki (1949)<sup>28)</sup> 等の組織化学的方法による動物実験成績は精細管上皮にホルモン分泌の可能性を認めるものであつた。

更に精細管上皮によるホルモン分泌説を支持する成績を Mottran and Cramer (1923)<sup>29)</sup> 等が報告している。即ち彼等はラヂウム放射能のラット睪丸に及ぼす実験に於ては、精細管機能障害は認められるが、前立腺の萎縮はみられず、しかもこの場合の下垂体塩基嗜好性細胞の所見は下垂体の機能亢進を示すものであつたとしている。かかる事実は精細管要素の破壊に伴い、或る種の抑制ホルモン分泌停止を暗示するものと言えよう。Nelson (1934)<sup>30)</sup> は実験的両側潜伏睪丸ラットにも同様の事実を認めているが Nelson はこれをすべて睪丸男性ホルモン分泌減退によるものと解釈した。即ち下垂体と副性器は男性ホルモンに対し閾値が異なるため、男性ホルモン分泌減退の場合、副性器に萎縮を認めぬ時期に既に下垂体は機能亢進状態を示しうるものとした。

一方 McCullagh et. al. (1932,<sup>31)</sup> 1935,<sup>31)</sup> 1940,<sup>32)</sup> は並体結合 (Parabiosis) 実験よりラット睪丸乾燥粉末及び牡牛睪丸水溶性抽出物中に去勢後の下垂体機能亢進を抑制する物質の存在を認め、又これは正常雄ラット副性器を萎縮せしめる作用のあることを見出し、Inhibin と命名した。(McCullagh (1932)<sup>31)</sup>)

Howard et. al. (1950)<sup>4)</sup> は両側耳下腺炎性睪丸炎の症例に於て精細管破壊像は認められるが、Leydig 氏間質細胞は正常な場合にも G 過剰分泌を認め得ることより、精細管由来性の睪丸第 2 ホルモンの存在を考え、これを Inhibin に變つて X-hormone と呼んでいる。

以上要するに、抑制説とは、睪丸分泌ホルモン中に男性ホルモン以外の睪丸第 2 ホルモンの存在を考え、睪丸機能正常の時はこのによる下垂体 G 分泌抑制が行われているが睪丸機能失調の場合には、第 2 ホルモンの分泌減退のため G 分泌抑制が行なわれず、G 分泌増加を来す、との説である。

### III 尿中下垂体性性腺刺激ホルモン測定法に就て

Heller et. al. (1952)<sup>33)</sup> は尿中 G 値と精子形成能との関係を知らんとする時、そこには二大障碍が存在しその解明を困難としている。即ちその第一は充分多

数例に就て精子数、睪丸生検及び尿中 G 値の測定を行なう必要があることであり、第二は適当な尿中 G 値測定法がないと言うことであると述べている。精子数測定法、睪丸生検法は略々一定の実験方法が行なわれているが、尿中 G 値測定には多種の方法があり研究者により測定値に差異が生じ得る可能性が大きい。

例えば Heller et. al. (1948)<sup>15)</sup> 20) は Sertoli cell only syndrome に於いて、尿中 G 値上昇を認めたが del Castillo et al. (1947)<sup>34)</sup> はこれと同様の睪丸組織像を示す症例に於いて尿中 G 値の正常を示す場合のあることを報告した。(これは del Castillo 症候群と呼ばれている) しかし Heller et al. (1952)<sup>33)</sup> はかかる場合には必ず尿中 G 値の上昇を認めるので del Castillo 症候群なる名称を故意に使用しないと述べている。尿中 G 測定法の複雑性を考慮した時かかる意見の相違が生じることは当然である。

尿中 G 測定法は、尿中より G を分離抽出する化学的操作と抽出物を動物に投与しその反応をみる生物学的操作の二段階よりなる。G の分離抽出法としては Zondek (1931)<sup>35)</sup> によるアルコール沈澱法以来種々の方法が報告されているが、(Frank and Salmon (1935)<sup>36)</sup>, Levin and Tyndale (1934)<sup>37)</sup> Katzman and Doisy (1934)<sup>38)</sup>, Bradbary et al. (1949)<sup>39)</sup>, Marburg and Goodman (1954)<sup>40)</sup>, Johnsen (1955)<sup>41)</sup>, Gorbman (1945)<sup>42)</sup>, Bradbry et al. (1949)<sup>39)</sup> によりカオリン吸着法が報告された。G 研究の世界的権威者とも稱しうる Albert (1956)<sup>43)</sup>, Loraine (1956)<sup>44)</sup> は共にカオリン吸着法を推奨しており我が国に於いても小林 (1953)<sup>45)</sup> はその優秀性を報じ更に西村 (1958)<sup>46)</sup> は臨床的应用のためにはカオリン吸着法は優れた方法であると述べている如く、近年に於ける報告は抽出方法の一部に多少の差異はあつてもカオリン吸着と言う過程では統一されていると見做してよい。松島等 (1958,<sup>47)</sup> 1959)<sup>48)</sup> は Bradbry et al. (1949)<sup>39)</sup> のカオリン吸着法の改良法を発表し我が国では次第に此の方法が一般化して行く趨勢にある。

尿中 G 測定法の第二段階は生物的検定法である。この検定法はその効果が一次的か、二次的か、即ち成績判定に際して卵巣重量に依るか或は子宮重量に依るかにより二大別される。Albert (1956)<sup>49)</sup> は卵巣重量法の支持者であり、松島 (1958,<sup>47)</sup> 1959)<sup>48)</sup> は子宮重量法により判定し得ると述べている。我が国では松島の唱える子宮重量法が専ら採用されている現状である。更に近年尚種々の議論があるとは言え漸く尿中 G の国際単位の決定をみたことは、(Johnsen and Hamburger (1959)<sup>50)</sup> 尿中 G 測定法と言うものがカオリン吸着・生



物学的検定法に統一されたと思見し得るものである。

残る最後の問題は尿中G測定法が依然として生物学的検定法に依存している今日、果してどの程度まで定量法として満足すべきものであるかということである。しかしこの点に関して Heller et al.(1952)<sup>38)</sup> は睪丸機能失調の僅かな差異がG値にどのような変動をもたらすかは不明であるが、はつきりした睪丸機能失調ではG値との間に一定の関係がみられG値測定は臨床的診断に便利であると述べている。即ち厳密な意味での定量法とは言えないまでも、G値の多寡を知ると言う意味では一応定量的といえるのである。

以上の事実よりして Heller et al. (1952)<sup>38)</sup> により危惧された問題は一応解決されたとみらる今日、その定められた方法により睪丸下垂体系に就て再検討することは意義あることと考え私は次の実験を行った。

#### Ⅳ 臨床実験

不妊、性器發育不全及びインポテンツを主訴とせる

もので、尿中Gの過剰排泄を伴う症例7例に就て、睪丸機能と尿中G値との関係を検索した。これら7症例中5例は所謂 Klinefelter 症候群型の性腺機能失調症で、他の2例は Sertoli cell only Syndrome に分類し得るものであつた。

(1) 実験方法

(a) 精液検査：新鮮精液をガラス容器中に採取し検査に供した。

(b) 尿中G測定法：Bradby et al. (1949)<sup>39)</sup> によるカオリン吸着法を改良した松島 (1958)<sup>47)</sup> 等の変法を用い生物学的検定はマウス子宮重量法によつた。

(c) 男性ホルモン活性度の判定：

(i) 第二性徴

(ii) 尿中 17-Ketosteroids 測定 (Drekter 簡便法)

(d) 睪丸生検

(2) 実験成績

(a) 検査成績一括表 (第1表)

第 1 表

症 例	年 令	主 訴	体格	尿中G値	尿中 17-KS 値 (mg)	精子数	精細管	精子形成過程	基底膜	間 質
(1) N	25	性器發育不全	類宦官症	120muu/日	9.1/日	無精子症	殆んど全部の管腔は硝子様物質でおき換えられている	一部に Sertoli cell only の精細管存在	一層の線維細胞のみ。肥厚(-)	L細胞の滲漫性増殖(+) 核・原形質形態に不規則性強し。
(2) U	35	性腺機能失調	正常	90muu/日	3.5/日	不能	大部分硝子化閉鎖。	一部 Sertoli cell only 残存	一部肥厚(+) 線維細胞圍繞	L細胞増殖(卅) L細胞は二型混合 (原形質不規則なもの) (原形質清明なもの)
(3) T. Y.	32	インポテンツ	正常	175muu/日	7.5/日	無精子症	未だ管腔を認む。精細管数減少。	Sertoli cell only	一層の線維細胞のみ。肥厚(-)	結節状増殖(+) L細胞型は単一。
(4) H	27	不妊	正常	160muu./日	16/日	無精子症	Sertoli cell only		一層の線維細胞のみ。一部に硝子様腫脹(+)	L細胞増殖(+) 線維細胞増殖(+)
(5) T. N.	32	不妊	正常	90muu/日	9.0/日	無精子症	殆んど全部が硝子様物質で管腔閉鎖		基底膜不明となり原形質境界不鮮明な細胞介在するの	L細胞増殖(卅)
(6) K	23	不妊	正常	65muu/日	11.9/日	無精子症	大部分硝子化	Sertoli cell only のもの一部残存	肥厚(-)	L細胞増殖(卅) 一部では結節状。結節状の一部では腺窩構造
(7) S	31	不妊	正常	120muu/日	14/日	無精子症	萎縮(+) 尚、管腔保持	Sertoli cell only	一層の線維細胞圍繞	L細胞増殖(卅)

(b) 睪丸組織所見

上記7症例中、男性ホルモン活性度低下も相当強く、睪丸組織の変性像も強い症例 No. 2 の組織像と、不妊を主訴として来院、男性ホルモン活性度正常、且睪丸変性像も比較的軽度な症例 No. 7 に於ける睪丸組

織所見を示せば次の如くである。

(I) 症例 No. 2 (第1図, 第2図)

精細管は大部分硝子化を起し閉塞している。一部では基底膜の肥厚と、その内腔に Sertoli 細胞の残存を認める。周辺は概ね紡錘型の線維細胞でとりかこま

れ、精細管の硝子化の強い所では周辺の線維細胞は原形質が殆んど消失し扁平な小さな核が残存するのみである。間質にはかなり多量の Leydig 細胞の増殖がみられる。この Leydig 細胞はエオジンで赤染する微細顆粒状の原形質を持つもの及び少々清明な原形質を持つ細胞の二者に大別し得る。尚この睪丸組織所見に於て興味ある点は硝子化精細管を囲繞していた線維細胞が漸次その核の増大を伴つて Leydig 細胞に移行して行くかの如く解釈し得る所見がみられたことである。

#### (II) 症例 No. 7 (第3図, 第4図)

精細管は一般に萎縮はしているが、尚管腔を保ちそこに存在する細胞は Sertoli 細胞のみで、精子形成は全く消失している。その周辺は一層の線維細胞がとりまいていて、間質は浮腫状で、散在性に Leydig 細胞が軽度に増殖している。

以上症例 No. 2 症例 No. 7 の睪丸組織所見を示した。残る 5 例に於ける所見も第 1 表に示す如く、程度の差こそあれ略々これ等の変化に近いものであつた。

(3) 小括：尿中 G 値過剰排泄を伴う原発性睪丸機能不全症 7 例に就て、睪丸機能と尿中 G 排泄との関係を検索し次の成績を得た。

##### (a) 精細管

精子形成能の消失は全例に認められた。即ち 5 例は硝子様変性のため精細管閉塞を呈しており、2 例は Sertoli cell only であつた。基底膜の肥厚は 2 例に部分的にみられたのみであつた。

##### (b) Leydig 間質細胞

全例に於て、程度の差はあるにせよ、増殖がみられた。尚、男性ホルモン活性度低下を示した 3 例中 2 例に於ては、Leydig 間質細胞増殖が著明で、且、その細胞形態は不規則であつた。

##### (c) 男性ホルモン活性度

男性ホルモン活性度は 3 例に低下（1 例は類宦官症）がみられたが、他の 4 例は正常であつた。

(d) Sertoli cell only 症候群 2 例の尿中 G 値は上昇していた。

以上要するに、精細管系に強い変化のみられたこと及び増殖せる Leydig 間質細胞の形態的不規則のみられた事実は注目すべきことである。

尚精細管基底膜肥厚と尿中 G 値上昇の間には特別の因果関係はみられなかつた。

### V 塩化カドミウムによる 実験的睪丸機能障害

#### (1) 塩化カドミウムによる実験的睪丸機能障害につ

いて

カドミウム塩の生体生理作用（例えば神経伝導及び心筋収縮性）に及ぼす影響について最近少なからぬ研究者が注目してきた。1956年 Pařizek and Zahorř<sup>(51)</sup> は蛋白質代謝研究の目的でラットに少量のカドミウム塩を皮下注射したところ、数時間で睪丸に著明な肉眼的変化が起ることを知つた。翌年の Pařizek (1957)<sup>(52)</sup> の報告によるとカドミウム塩投与は精細管上皮及び間質組織は高度に破壊し、去勢現象が起ると言う。特に興味を感じるのはかかる高度の破壊後、精細管上皮の再生はついでみられないが、Leydig 間質細胞は再現して来るといふ点である。而してこのカドミウムの睪丸障害は同時に大量の亜鉛を投与すれば、完全に防ぎ得るといふ。Pařizek (1957)<sup>(52)</sup> はホルモンを産生する間質組織が再生し、しかも精細管上皮壊死が存続することは、Leydig 氏間質細胞の生物学的研究に一つの新しい実験的手段を提供するものであると述べている。

私が数多い実験的睪丸障害の中より敢えてカドミウム投与法を選んだ理由も全く同様な考えに基くものである。即ち睪丸下垂体系の研究に於て、睪丸機能の一部分を完全に破壊し、しかも他の部分の機能を保持し得ることは誠に好都合な実験方法と考えた次第である。

#### (2) 実験方法

(a) 使用動物：Wister 系雄ラット。体重約 200 g のものを使用した。

飼育条件：22°C、湿度65%に空気が調節された動物飼育室にて飼育した。

飼料：オリエンタル固型飼料 M.F. 飼育用を用いた。

#### (b) 実験方法

##### i) 塩化カドミウム投与量

0.04M. 塩化カドミウム溶液 0.2cc を背部に唯一回のみ皮下注射した。

##### ii) 臓器重量測定法及び組織学的検査法

動物はエーテル麻酔下に殺し、直にトーションスバランスにて睪丸・副性器重量を秤量した後、10%フォルマリン液で固定し組織検査に供した。

染色法としては、H-E 染色、PAS 染色、アザンマロリ染色、ワンギーソン染色法を行った。

##### iii) 下垂体性 G 含有量測定法。（後述）

#### (3) 実験成績

##### (A) 睪丸機能の変化

a) 塩化カドミウム投与による睪丸・副性器重量の変化。（第 2 表）（第 4 表）

第 2 表

6 時間後

体 重 (g)	185	184	154	197
睪 丸 (mg)	2580	1540	2070	1100
精 囊 (mg)	322	306	342	405
前 立 腺 (mg)	614	383	324	408

50日後 (対照)

体 重 (g)	217	300
睪 丸 (mg)	2500	2450
精 囊 (mg)	650	2000
前 立 腺 (mg)	720	1350

24時間後

体 重 (g)	143	184	199	161	165
睪 丸 (mg)	2270	2400	2340	2350	2500
精 囊 (mg)	324	550	490	270	410
前 立 腺 (mg)	398	520	550	390	470

150日後 (投与群)

体 重 (g)	315	240	235	268
睪 丸 (mg)	550	560	450	660
精 囊 (mg)	550	312	248	181
前 立 腺 (mg)	350	300	300	200

72時間後

体 重 (g)	203	186	194
睪 丸 (mg)	1930	2081	1760
精 囊 (mg)	216	205	180
前 立 腺 (mg)	264	266	204

150日後 (対照)

体 重 (g)	294	315	322
睪 丸 (mg)	2180	2850	2750
精 囊 (mg)	271	710	260
前 立 腺 (mg)	321	660	353

10日後

重 体 (g)	194	215	214	204	170
睪 丸 (mg)	1180	1410	1700	1300	1260
精 囊 (mg)	72	168	157	112	71
前 立 腺 (mg)	99	116	191	130	105

230日後 (投与群)

体 重 (g)	409	389	369
睪 丸 (mg)	392	368	550
精 囊 (mg)	960	900	310
前 立 腺 (mg)	945	750	308

6 時間, 24時間, 72時間, 10日の対照

体 重 (g)	196	200
睪 丸 (mg)	2050	2190
精 囊 (mg)	375	234
前 立 腺 (mg)	490	316

230日後 (対照)

体 重 (g)	434
睪 丸 (mg)	3680
精 囊 (mg)	1260
前 立 腺 (mg)	890

50日後 (投与群)

体 重 (g)	254	267	228	254
睪 丸 (mg)	550	450	550	600
精 囊 (mg)	64	55	71	66
前 立 腺 (mg)	82	76	87	80

270日後 (投与群)

体 重 (g)	350	313	300
睪 丸 (mg)	380	370	320
精 囊 (mg)	106	62	450
前 立 腺 (mg)	105	75	360

270日後（対照）

体 重 (g)	430	284
睪 丸 (mg)	2310	2810
精 囊 (mg)	1000	950
前 立 腺 (mg)	860	920

1年後（対照）

体 重 (g)	455
睪 丸 (mg)	1210
精 囊 (mg)	1750
前 立 腺 (mg)	1440

1年後（投与群）

体 重 (g)	277	315	346
睪 丸 (mg)	190	200	160
精 囊 (mg)	650	75	780
前 立 腺 (mg)	500	95	690

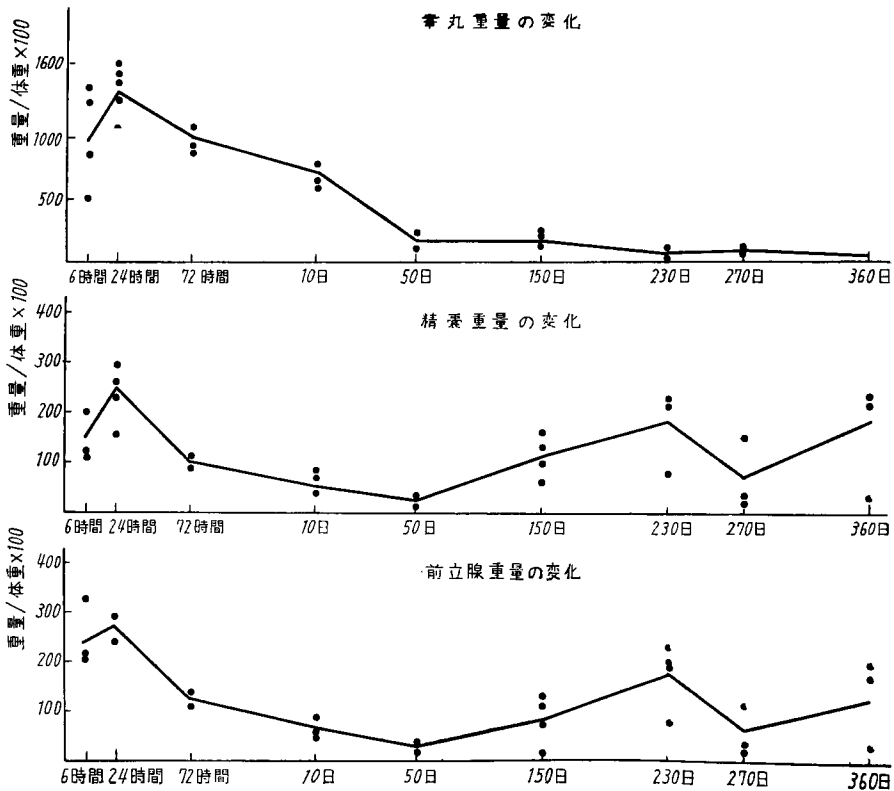
(b) 去勢雄ラット副性器重量（第3表）

体重約 200g のものに去勢術を施行し、6ヵ月後の副性器重量を測定した。

第 3 表

体 重 (g)	352	300
精 囊 (mg)	11	11
前 立 腺 (mg)	32	35

第4表 睪丸・副性器の重量変化



即ち、去勢群に於ては、副性器重量の回復は全くみられなかつた。

(c) 小括：極めて少量の塩化カドミウム溶液を一回

のみ雄ラットの背部皮下に注射すると次の如き変化が性器系統にみられた。

i) 睪 丸

24時間後には、かえつて重量増加がみられたが、その後は50日後まで著明な減少を示し、以後減少の一端をたどつた。即ち、時間の経過につれ減少するのみで、増加回復の徴が全くみられなかつた。

#### ii) 副性器

24時間後に一時増加を示すが、その後50日後まで急速に減少する。50日以後は、かえつて増加回復の傾向が認められた。この回復の程度には個体差がみられた。

iii) 去勢群に於ては、副性器重量の回復は全くみられなかつた。

以上より塩化カドミウム投与群に於ける副性器の回復は睪丸より分泌されるホルモンによるものと考えられた。

#### (d) 塩化カドミウム投与による睪丸組織の変化。

6時間後：睪丸全体として精細管に認むべき変化はない。間質はやや部分的に中等度に間質血管の拡張がみられ、それに伴つて血漿滲出液の滲出が小部分に認められる。睪丸白膜に変化はない(第6図)

24時間後：精細管は精子細胞から内部に向つて変性が強い。精祖細胞の或る所では核濃縮がみられ、更に変性の強い所では凝固壊死に陥っている。しかし精祖細胞は大部分未だ原形を保つてはいるが、しかしその配列が乱れ細胞間が解離している。間質は著しく浮腫状に腫脹しており線維素網の不規則な沈着がある。間質毛細管には著しい拡張と浮腫が認められる。睪丸白膜にも間質と同様の変化がみられる。(第7図)

72時間後：精細管を構成する細胞は完全に凝固壊死に陥っている。間質も殆んど染色性を失ひ、著しい退行変性を示す。睪丸白膜の膠原線維はやや肥厚し血管の拡張を伴つて細胞成分の増加がみられる。

#### (第8図、第9図)

10日後：精細管の凝固壊死は濃縮し一部に石灰化がみられる。辺縁部の間質では、変性に陥つた精細管の間に向つて睪丸白膜直下より増殖した線維細胞が侵入してゆく像がみられる。又そこには毛細血管も見られる。(第10図)

50日後：精細管は壊死に陥りその大部分に石灰化が認められる。睪丸白膜より中心に向つて、増殖した線維細胞は、かなり中心部まで伸びている。中心部では精細管の壊死と相まつて、凝固壊死に陥っている間質の一部に再び線維細胞の出現がみられる。(第11図)

150日後：精細管は大部分石灰化している。間質は殆んど全体にわたつて線維細胞の出現がみられる。その一部では浮腫あるいは出血が認められる。睪丸白膜はやや肥厚し、血管の拡張及び細胞成分の増加が認め

られる。(第12図、第13図)

270日後：精細管は完全に石灰化している。睪丸白膜下の膠原線維束に清明細胞(Clear cell)よりなる充実線維細胞を認める。その腺様細胞は一部では周囲の膠原線維束内に増殖した大型楕円形核を有する細胞との移行を認める。(第14図、第15図、第16図)

360日後：精細管は石灰化し、中心は硝子様変性に陥つたものもある。間質には膠原線維の著しい増殖がみられる。又睪丸の約1/3を占める清明細胞巢の増殖がみられる。これ等は略々数個の清明細胞の腺様小葉が集簇しているものより成つている。(第17図、第18図)

(c) 小括：塩化カドミウム投与により睪丸に次の如き変化が起つた。

#### i) 精細管要素

投与後24時間にして変化が現われ始め、72時間では全精細管構成要素は凝固壊死に陥る。10日後に於ては、一部に石灰化が出現し、50日後ではその大部分が石灰化する。以後、360日まで検索したが、精細管機能は全く回復の徴を認め得なかつた。

#### ii) 間質要素

投与後6時間、24時間、72時間と時を経るに従つて、退行変性は進むが、10日後より辺縁部睪丸白膜直下より中心に向う線維細胞の侵入が起り始め、50日後にはかなり中心部迄線維細胞を認め得るに至る。以後、時の経過と共に、これらの線維細胞は間質全体に認め得る様になり、又、一方に於ては清明細胞の葉状増殖がみられた。

以上の所見より、塩化カドミウム投与による、精細管要素に於ては、回復の徴を全く示さない非可逆的变化がもたらせられるにも拘らず、間質組織は、はやくも10日後に於ては線維細胞の出現という回復過程が起り、その後、時の経過と共に間質の回復が進むことは注目すべき事実であつた。

尚、間質に出現して来た線維細胞はその細胞形態にも変化を起し、270日以後では明に清明細胞として認められるに至る。即ち、これは分泌機能の存在を暗示したものであり、前述の副性器重量の回復と併せ考える時、投与後150日頃よりLeydig間質細胞の再生があるものと思われた。

#### (B) 下垂体機能の変化

##### (a) 下垂体G分泌能の判定法

睪丸、副性器重量測定及びその組織学的所見を指標として睪丸機能状態が下垂体性G分泌能に如何なる影響を及ぼすかを解明せんとする本実験に於ては、更に、下垂体性G分泌の状態を知る必要がある。そのた

めにはその動物の血液中G定量が理想的であるが、現在では不可能事である。それ故、従来報告は下垂体前葉の移植、前葉磨砕懸濁液乃至抽出物の注射、或は並体結合 (Parabiosis) 等によつて、生殖器管に起る変化から下垂体前葉のG含有量及び分泌能を推定していた。

並体結合法は分泌されつつあるホルモンの効果からホルモン分泌能を判定するのであるから、一見、より合目的の如く考えられる。しかし結合固体の一方だけがある内分泌腺を有する場合、血流中のそのホルモン濃度は常に内分泌腺のある個体に於いては高いことが知られている。事実、睪丸除去雄と正常雄とを結合した場合、前者の生殖器管に男性ホルモン効果の現われることは絶無である。Gに就てもこの関係は全く同様である。また Hill (1932)<sup>63</sup> は結合固体の一方にのみ色素を静注した場合常に注射を受けないネズミではその濃度が低いことを報告している。以上の事実より、竹脇 (1954)<sup>64</sup> は並体結合実験に際して結合兩個体間の物質の移動は決して著しいものではない事を念頭におかねばならぬと。

それ故、下垂体剔出を行い、その剔出下垂体中のG含有量の測定が行われるのである。これとても含有量と分泌量とが常に並行するという確証はないが、他に良い方法がないために、含有量より分泌能を推定するというこの方法が一般に用いられている訳である。それ故、私も、本実験に於て剔出下垂体の磨砕懸濁液を作製し、その性腺刺激ホルモン含有量を測定し、分泌能の指標とした。

#### (b) 下垂体のG含有量測定法

ラットをエーテル麻醉下で殺し、直に下垂体を剔出し、同一処置群よりの下垂体はひとまとめにして、それに少量の蒸留水を加えて均質化し、その後凍結乾燥した。生物学的検定法に際しては、必要量の生理的食塩水で懸濁し、1日2回3日間幼若雌マウスに皮下注射し、第5日目にその子宮重量を測定しその効果を判定した。

検定に使用したマウスの子宮重量は平均 10mg であるから、20mg 以上に達したものを反応陽性とした。尚、ある投与量に就ては使用動物の半数以上が陽性の場合を判定陽性とし、判定陽性を示す最高稀釈値を以つてその単位とした。

#### (c) 含有量測定値の表示法 (第5表)

左表は実際の測定値であり、右表はそれを省略したもので本論文に於て用いた成績表示法である。

投与量：下垂体磨砕懸濁液の投与量を示すもので 1/8, 1/16とはそれぞれ一個の下垂体の1/8, 1/16相当

第 5 表

投与群	体重	子宮重量	反応	判定	投与量	反応	判定
1/8	8 10 8	32 31 28	+	+	1/8	3/3	+
1/16	9 10 10	29 29 30	+	+	1/16	3/3	+
1/32	10 10 9	12 20 18	-	-	1/32	0/3	-
1/64	8 10 12	10 8 17	-	-	1/64	0/3	-

量を注射したことを意味する。

反応：1/3とは3匹中3匹が反応陽性であることを示す。0/3とは3匹中3匹反応陰性。

この例では1/16相当量の投与では陽性であるが、これは1個の1/16でマウスの子宮重量を増加せしめる効果のあることを意味する。従つてその効力は、16マウス子宮重量単位である。

(d) 塩化カドミウム投与の下垂体前葉のG含有量に及ぼす影響。(第6表)(第8表)

第6表 CdCl<sub>2</sub> 投与群

24時間			対 照		
投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	3/3	+	1/16	3/3	+
1/32	1/3	-	1/32	0/3	-
1/64	0/3	-	1/64	0/3	-

10日			対 照		
投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	2/3	+	1/16	3/3	+
1/32	0/3	-	1/32	0/3	-
1/64	1/3	-	1/64	0/3	-

50日

投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	4/4	+	1/8	4/4	+
1/16	4/4	+	1/16	0/4	-
1/32	3/4	+	1/32	0/4	-
1/64	0/3	-	1/64	0/4	-

150日

投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	4/4	+	1/8	4/4	+
1/16	4/4	+	1/16	4/4	+
1/32	4/4	+	1/32	1/4	-
1/64	0/4	-	1/64	0/4	-

230日

投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	3/3	+	1/16	3/3	+
1/32	2/3	+	1/32	0/3	-
1/64	0/3	-	1/64	0/3	-

270日

投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	2/2	+	1/16	3/3	+
1/32	3/3	+	1/32	1/3	-
1/64	0/3	-	1/64	0/3	-

360日

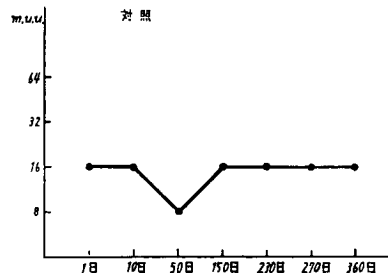
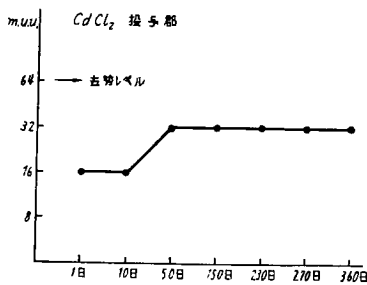
投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	3/3	+	1/16	3/3	+
1/32	3/3	+	1/32	0/3	-
1/64	0/3	-	1/64	0/3	-

(e) 去勢雄ラットに於ける含有値 (第7表)

第 7 表

去 勢 群			対 照		
投与量	反 応	判定	投与量	反 応	判定
1/8	3/3	+	1/8	3/3	+
1/16	3/3	+	1/16	3/3	+
1/32	3/3	+	1/32	0/3	-
1/64	2/3	+	1/64	0/3	-

第8表 下 垂 体 G, 含 有 量



(f) 小 括

i) 無処置群の下垂体G含有量は8~6m.u.u. であつた。

ii) 塩化カドミウム投与群に於ける下垂体G含有量は、投与後24時間、10日では正常動物と差異がない

が、50日以後は32m.u.u.と増加を示した。

iii) 去勢雄ラット下垂体G含有量は64m.u.u. であつた。

以上の成績より塩化カドミウム投与群に於ける下垂体G含有量は、投与後50日以後ではその増加を認めた

が、しかしその増加の程度は尚、去勢レベル以下であつた。又、下垂体G含有量の増加を認めたことは、塩化カドミウム睪丸機能障害が睪丸に対する直接作用によることを物語るものである。

(C) 間質組織に於けるホルモン産生能の検索。

塩化カドミウム投与のラット睪丸下垂体系に及ぼす影響の研究に於て、私は、その睪丸機能を睪丸・副性器重量及び睪丸組織所見より測定した。又、この場合の下垂体G分泌能をその含有量から追究した。以上の実験成績より私は次の二つの問題の解決を迫られた。即ち

i) 副性器重量の増加回復は間質組織中に出現新生した Leydig 細胞の分泌する男性ホルモン効果によるものや否や。

ii) 精細管機能が全く癱絶してしまう塩化カドミウム投与ラットの下垂体G分泌能は、常に去勢レベル以下であつたが、これは間質組織がG分泌調節に関与したためであろうか。

私はこの二つの問題を解明するために次の実験を行なつた。

(a) 前立腺の組織学的検索

精細管機能の全く癱絶した塩化カドミウム投与ラット睪丸に於て時日が経過し間質細胞が再び出現するにつれて副性器重量がある程度回復すること、及び、去勢ラットに於いて副性器の回復は全く起らぬことは前述した。かかる事実から副性器重量を回復せしめたホルモンの分泌源を Leydig 氏間質細胞に求めざるを得ない。それ故、私は回復した前立腺組織を検討し次の成績をえた。

i) 正常ラット前立腺

腺腔は大きく、上皮は丈の高い円柱上皮でそこに透明帯 (Clear zone) がみられる。間質組織は腺腔に圧迫され細くなつている (第19図)

ii) 去勢ラット前立腺

腺腔は著明に狭小になつており、上皮の萎縮は強度である。又、腺腔をとり巻く様に線維芽細胞の増生がみられる (第20図, 第21図)

iii) 回復した前立腺(塩化カドミウム投与後270日)

ある部分では赤染した特有の分泌液を充満している、かなり大きな腺腔があり、又、ある部分では萎縮状である。しかし、この部分にも一部には分泌の傾向がみられる。間質では線維細胞、筋組織が豊富な層をなしている所も見られる。即ち、全般的にみて、腺腔の増大と分泌の傾向が正常には及ばないにせよ見られ、ある程度機能を回復しているといふ (第22図, 第23図)

以上の所見から前立腺機能の回復は睪丸間質に再出現した Leydig 氏細胞の分泌する男性ホルモン効果によるものと考えられる。

(b) 間質組織の性腺刺激ホルモン分泌能調節関与の検索。

塩化カドミウム投与ラットに於ける睪丸の組織学的検索より、私は、その間質細胞は投与50日後より回復の徴が見出されることを知つた。

それ故、塩化カドミウム投与ラットをこの時期に去勢し、即ち、新生間質細胞の下垂体への影響を除去した場合のG分泌能を、去勢術を施さぬ塩化カドミウム投与ラットに於けるそれと比較することにより、間質細胞のG分泌調節作用の有無を知らんとした。

i) 睪丸・副性器の重量的変化(第9表)

第 9 表

	CdCl <sub>2</sub> 投与後50日		CdCl <sub>2</sub> 投与後50日 (投与後40日去勢)		対 照	
	283	292	269	283	268	320
体 重 (g)	283	292	269	283	268	320
睪 丸 (mg)	950	560	去 勢		3000	3000
精 囊 (mg)	431	45	52	125	300	500
前立腺 (mg)	345	64	68	187	450	500

ii) 下垂体性腺刺激ホルモン含有量の比較(第10表)

第 10 表

	CdCl <sub>2</sub> 投与後50日		CdCl <sub>2</sub> 投与後50日 (投与後40日去勢)		対 照	
	反応	判定	反応	判定	反応	判定
1/8					5/6	+
1/16	6/6	+	6/6	+	6/6	+
1/32	6/6	+	6/6	+	0/6	-
1/64	1/6	-	6/6	+	0/6	-
1/128	0/6	-	0/6	-		
G含有量	32 m.u.u.		64 m.u.u.		16 m.u.u.	

以上の成績より性腺刺激ホルモン含有量は投与後去勢群>投与群>対照 の順であり、このことは、塩化カドミウム投与ラットの睪丸間質細胞がG分泌調制に関係あるものと考えられる成績であつた。

(C) 小 括

i) 塩化カドミウム投与後、重量の回復せる前立腺の組織学的検索に於ては、腺腔の増大と分泌の傾向が



認められた。これは前立腺の回復が睪丸間質に出現せる Leydig 細胞よりの男性ホルモンの影響によることを示すものである。

Ⅱ) 無処置, 塩化カドミウム投与, 及び, 塩化カドミウム投与後去勢等の処置を行い, それらの下垂体性腺刺激ホルモン含有量を比較した結果は, 投与後去勢群 > 投与群 > 無処置 であつた。これは塩化カドミウム投与ラットの睪丸間質が性腺刺激ホルモン分泌調制に関与していることを物語るものである。

## Ⅶ 総括並びに考按

下垂体の G が性腺機能を支配調節することは衆知の事実である。近年 Harris (1958)<sup>56)</sup> 一派の研究では, 下垂体を更に上位中枢である視床下部の支配を受けて G の分泌を行つてることが殆んど確実となつた。それ等の関係を, 竹脇 (1960)<sup>56)</sup> は性成熟の基本的要因は生殖腺にもなければ, 脳下垂体にもない。視床下部に由来するものであろうと述べている。しかし, 視床下部 下垂体系に於ける, G 分泌機序は副腎皮質刺激ホルモン分泌機序に比し尚不明の点が少なくなく, 更に基礎的研究の発展が望まれるものである。それ故, 现阶段に於いて臨床医家が, 視床下部の関与を考慮しつつも, 従来重視されてきた下垂体性腺系を研究対象とすることは当然である。

下垂体性腺系は, G に依る性腺支配と云う一方的な関係ではなく, 睪丸機能も下垂体性 G 分泌を調節すると云う逆支配が存在することは非常に重要な事実と云うべきであらう。この相互関係の中, 下垂体による支配は, 既に殆んど説明せられていながらもかかわらず逆支配の理論は, 今日尚, 仮説の域を出ていない。

睪丸機能の低下, 特にその完全なる機能除去状態をもたらす去勢術により下垂体 G 分泌の亢進状態をもたらせられることは今世期初頭より知られていた事実である (Fichera (1905)<sup>57)</sup>, Evans and Simpson (1929)<sup>11)</sup>). 次いで Nelson (1934)<sup>30)</sup> (1935)<sup>58)</sup> は, 実験的潜伏睪丸に於ける, Mottram and Cramer (1923)<sup>29)</sup>, Witschi, Levine and Hill (1932)<sup>59)</sup> 等は X 線不妊に於ける実験成績を報告したが, これ等の処置は精細管破壊を来すが間質細胞及びその分泌機能の

障害は伴わず, しかも下垂体の組織学的所見は去勢後に見られるものと同様な機能亢進状態を示していた。これ等の報告は, 睪丸機能を精子形成機能と間質細胞機能とに分けて, それぞれの下垂体機能への影響を考慮している点に於いて一段の進歩をもたらしたものと云えよう。

その後, 精細管機能を中心とした一連の実験的, 臨床的研究が行われ, 精細管上皮よりの非男性ホルモン性下垂体 G 抑制物質 (Inhibin-McCullagh (1932)<sup>21)</sup>, X-hormone-Klinefelter et al. (1942)<sup>14)</sup>, Howard et al. (1950)<sup>41)</sup>) が考えられ, 抑制説が唱えられ出したのである。次いで, 抑制説の範疇に分類し得るものである性ホルモンによる抑制が報告される様になつた。即ち, McCullagh and Walsh (1935)<sup>31)</sup> は雄ラットに於いて去勢後に見られる下垂体の変化が男性ホルモン投与により防止し得ることを報告した。更に同様の見解に立つものとして, 男性ホルモン投与が正常動物の下垂体性腺刺激能を低下せしめるとの報告が相次いでなされた (Moore and Price (1937)<sup>60)</sup>, Hamilton and Wolfe (1938)<sup>61)</sup>, Hertz and Meyer (1937)<sup>62)</sup>, Mazer and Mazer (1939)<sup>63)</sup>). 又, 臨床的研究分野に於いても McCullagh and McGurl (1939)<sup>64)</sup>, Heckel (1940)<sup>65)</sup>, Hotchkiss (1944)<sup>66)</sup> 等は 男性ホルモンに就いて, Howard et al. (1950)<sup>4)</sup> は卵胞ホルモンに依り, これ等が夫々, 下垂体性腺刺激能を低下せしめ得ると報告したため, 性ホルモンが G 分泌能に影響を及ぼすことは疑う余地がなくなつた。

これ等の抑制説と全く異つた立場より下垂体性腺系を解釈するものとして, 利用説或は消費説 (consumption theory) がある。利用説は性腺除去に依り下垂体性腺刺激能が増強せられるのは, 抑制物質の除去ではなく, G を利用消費すべき消費者がなくなつたためであると考えられる説である。Jungck, Heller and Nelson (1947)<sup>67)</sup> 等は, 卵巣除去ラットの脾臓内卵巣移植実験に於いて, かかる処置を施したラットの下垂体性腺刺激能力は, 殆んど正常雌ラットのものと同しく, 去勢ラットのものとは大差がある

ことを見出した。この実験で興味深い点は、脾臓内移植卵巢の分泌するホルモンは全部肝門脈を経て肝臓に送られそこで不活化されるため、一般循環に入らない。それ故ラットは発情状態になることはなく、又、下垂体にも卵巢ホルモン影響は及ばない。それにもかかわらず体内にはGの消費者たる卵巢が存在するため、もし利用説が正しいものならば、下垂体性腺刺激能力は増強もせず、又、去勢後に起る変化も見られないであろうということが考えられる。Jungck等の実験は見事にこれを証明したもので、彼等は、下垂体前葉の性腺刺激能力は卵巢のホルモンに依つて調節される以上に、卵巢がGを如何に消費するかによつて影響されるところが大きいと結論した。

一方、Greep and Jones (150)<sup>68)</sup> は、同様の実験を行つたが、手術が完全に脾臓の腹壁への癒着が起らない場合は下垂体の性腺刺激能力は去勢ラットに於ける如く増強されるとの全く相反する結果を報告している。Greep and Jonesの見解は、癒着が著しい場合は一般循環に卵巢のホルモンが逸脱するためその状態は正常雌ラットに近似するもので、前葉機能は主として卵巢のホルモンにより調節を受けるものとしている。Heller and Nelson (1945)<sup>16)</sup> は男子性腺機能失調症に基いて利用説を唱えていることは前述した。

以上、睪丸機能の下垂体G分泌能調節機序に関しては諸説があつて解決をみない現状である。私はこの解明の一手段として下垂体睪丸系に就いて更に考察してみたいと思う。即ち、G分泌調節機序は、次の如く分類し得るものと考えている。

#### I) 仮説による分類

- a) 利用説 { (イ)精子形成過程に於けるF.S.H.利用  
(ロ)間質細胞に於けるL.H.利用
- b) 抑制説 { (イ)Inhibin, X-hormoneによる抑制  
(ロ)性ホルモンによる抑制

#### II) 睪丸要素による分類

- a) 精細管要素 { 利用説 (精子形成過程)  
抑制説 (Sertoli細胞)
- b) 間質要素 { 利用説 (間質細胞)  
抑制説 (間質細胞による卵胞ホルモン分泌説(Maddock (1952)<sup>20)</sup>)

利用説は精子形成過程に重点をおいたHeller一派の唱えるものであり、これの基礎をなすとも考えられる。Jungck, Heller, and Nelson (1947)<sup>67)</sup>等の興味ある実験に就ては前述した。抑制説の先鞭にもなつた実験的潜伏睪丸によるNelsonの報告、<sup>80)</sup><sup>68)</sup>又、Witschi et al. (1932)<sup>69)</sup>のX線障碍の報告等をもつても、これらは何れも精子形成停止を伴つていたことは注目すべき事実と言えよう。事実、Nelson (1934)<sup>80)</sup>は、潜伏睪丸に伴う下垂体性腺刺激能亢進状態を下垂体と副性器との男性ホルモンに対する閾値の差異に求めた。

換言すれば、下垂体は副性器に萎縮を認め得ない程度の男性ホルモン分泌減退に於ても、その感受性が高いため、機能亢進状態となり得るものとし、精細管上皮よりの特別の抑制物質の存在を考えていない。

臨床的報告に於ても、又、精細管要素に由来する抑制物質としてのX-hormoneなる概念は、Klinefelter et al. (1942)<sup>4)</sup>による所謂Klinefelter症候群の報告以来考えられ始めたものである。この場合に於ても、精細管に硝子様変性を伴う程強度な精子形成停止を伴うことは、注目に値する。勿論Klinefelter症候群の場合に於ては、Sertoli細胞の消失も見られるため、Sertoli細胞よりの抑制物質分泌を根拠として抑制説が唱えられて来たのである。しかし、これに対してHeller et al. (1948)<sup>16)</sup><sup>20)</sup>はSertoli細胞は正常と思われる精子形成不全症のある種の症例、即ちSertoli cell only syndromeに於て、尿中G値の上昇を認めることよりして、抑制説に反対している。

以上要するに、利用説は勿論、抑制説に於てすら、精子形成障害を伴う事実よりして、G分泌調節機序に於て、精子形成過程の関与、更にその範囲を拡げて解釈すれば、精細管系統の影響は絶対に考慮する必要があるものと考えられる。事実、Leach et al. (1956)<sup>69)</sup>等は、原発性睪丸機能障害による男性ホルモン分泌不全の症例に於て、尿中G値は上昇しているが、これは、精細管障碍によるもので、間質細胞機能不全に基くものではないと言つている。私の検索

した原発性睪丸機能失調症の7例は、すべて尿中G値上昇を伴うものであつたが、これらの症

例に於ける精細管及び間質要素の所見は次の表の如くである（第11表）

第 11 表

症 例	男性ホルモン活性度	間 質 細 胞	精 細 管 系 統		Sertoli cell
			精 細 管	基底膜肥厚	
①	類宦官症→低下(卅)	(卅)形態不規則	硝子様変性(卅)閉塞	(-)	(+)
②	低 下(卅)	(卅)二型混合	硝 子 化(卅)閉塞	一部(+)	(+)
③	低 下(+)	(卅)	硝 子 化(卅)	(-)	(+)
④	正 常	(+)	Sertoli cell only	(+)	(+)
⑤	正 常	(卅)	硝 子 化(卅)閉塞	(-)	(-)
⑥	正 常	(卅)	硝 子 化(卅)閉塞	(-)	(+)
⑦	正 常	(+)	Sertoli cell only	(-)	(+)

この成績で最も注目すべき点は、失張り精細管系統に於ける変化である。即ち、精子形成作用は全体に於て認められず、7例中5例は精細管の強い硝子様変性を伴うもので、勿論、Sertoli細胞も一部の精細管以外では殆んど消失していた。これは、全精細管要素の破壊を意味するもので、利用説と共に、一見 Sertoli 細胞よりの抑制物質分泌説をも否定し得ない様であるが、残る2例は Sertoli cell only syndrome であり、この症例に於て、Heller 一派の唱える如く、尿中G値の上昇していることは、Heller 等の唱える利用説に賛意を表せざるを得ないのであつた。しかし、私は、Sertoli cell only syndrome が尿中G値過剰排泄を伴うことのみにより抑制説を否定するものではない。それは Sertoli cell only Syndrome をもたらす様な原因の存在する場合、そこに残存する Sertoli 細胞のみが、正常機能を営むものとは直ちに考えられないからである。

ここに於て、従来より sertoli 細胞機能の表現とも考えられていた睪丸中卵胞ホルモンが、如何に解釈されているかを述べてみたい。睪丸に於ける卵胞ホルモン分泌は、以前より知られていたが最近 Goldzieher (1952)<sup>22)</sup> は正常人睪丸より estradiol 結晶を分離したと報告している。睪丸由来性の卵胞ホルモン分泌源に就いては今日尚、不明であるものの、Leydig 細胞

由来説を Maddock et al. (1952)<sup>20)</sup> は唱えて、また Sertoli 細胞の由来説を信じている人々も多い (Berthrong (1949)<sup>24)</sup>, Huggings and Moulder (1945)<sup>23)</sup>). 1950年 Lynch and Scott<sup>70)</sup> は、Sertoli 細胞のリポイドに注目し、これが Sertoli 細胞の機能を示すと考えたが、Engle (1955)<sup>71)</sup> は Sertoli 細胞に於けるリポイドの増加は、ホルモンの蓄積というよりは、むしろ、変性を意味するものであろうとしている。以上、要するに睪丸卵胞ホルモンに関しては、尚、不明な点が多く、Sertoli 細胞機能の評価法も不明な今日、Sertoli cell only syndrome で残存する Sertoli 細胞を形態学的所見のみから機能正常と判定することは、多少無理の様に考えられ、直ちに抑制説を否定し得ないものがある。

調節機序に関して間質要素は如何なる役割を演じているのであろうか。従来、これに就いては、Leydig 細胞分泌障害を伴わぬことをその病像の特徴とする Klinefelter 症候群や男性ホルモンの活性度が全く正常な不妊男子等に於いて、尿中G値の上昇がみられることが知られているため、男性ホルモン分泌減少とG分泌調節機序との関係は余り重要視されていながつた。その後 Leydig 細胞分泌障害を伴わぬことを特徴とする Klinefelter 症候群に於ても、極端な場合には類宦官症と同様の男性ホルモン分泌

障害例 (Klinefelter 症候群の類宦官症型) が存在し、又これら両者の移行型とも言うべき moderate eunuchoidal type も報告された (Nelson and Heller(1945)<sup>19)</sup>). 即ち, Nelson and Heller は Klinefelter 症候群に於て, Leydig 細胞は早晩萎縮変性を示すことを認めたのである。

本症例群に於ては, 精細管機能障害が必ず伴われるものであることは勿論であるが, 又, ある程度の男性ホルモン分泌障害も一般に合併するものであると言うことは大いに強調されねばならない点である。即ち Klinefelter et al. (1942)<sup>14)</sup> の唱えた X-hormone による抑制説は間質細胞機能は正常であるとの想定に立脚して発展したものである。若し本症候群に於て Leydig 細胞の機能減退と言うものが, 欠くべからざる条件であるとの説が認められるならば, この場合の尿中 G 過剰排泄は, 利用説でも抑制説でもなく全く別の解釈により説明されるからである。

その考え方とは, 下垂体と副性器との間に反応性の閾値が異なるという解釈によるものであつて, 言換えれば, 下垂体の方が副性器よりも敏感に反応するものであるとの考えである。かかる考え方は, Nelson (1934)<sup>20)</sup> の実験的潜伏睪丸ラットの下垂体機能亢進状態に対する説明と全く軌を一にしている。即ち, 血中睪丸男性ホルモン量の軽度減少の場合に, 下垂体前葉の性腺刺激能力は副性器機能障害の出現するよりも以前に機能亢進状態になるものであるとする解釈である。

更に Leydig 細胞機能減退の問題と関連して興味深い報告として, Tillinger (1955<sup>72)</sup>, 1957<sup>73)</sup>) によつて唱えられはじめた, Leydig 細胞の生活環 (Lifecycle) に関する研究がある。即ち, Leydig 細胞も他の組織と同様に幼若型より成熟型へ, 更に変性, 破壊が行なわれ, 又, 新生するという生活環を有するもので, その男性ホルモン分泌機能もそれに伴つて変化してゆくものであると述べている。

かかる事実が報告されている今日, 想起せねばならぬ問題として, Klinefelter 型性腺機能

失調症に於て, しばしばみられる Leydig 細胞増殖に就てである。此の様な症例に於ては, Leydig 細胞が結節状或は, 腺腫様と表現される如く, 強く増殖していることが知られており, しかも, 種々の検査方法による成績からは, 男性ホルモン分泌減退が認められることは, この増殖した Leydig 細胞に十分な分泌能力が具備されていないものと考えざるを得ないのである。

男性ホルモン分泌減少状態にある Leydig 細胞の存在に気附いて居た学者は以前よりあり, 例えば, Heller and Nelson (1948)<sup>15)</sup> は思春期後の潜伏睪丸所見から Goldzieher(1948)<sup>74)</sup> は, 肝硬変症の睪丸組織所見, 及び, 臨床所見から分泌減退と考えざるを得ないものの存在を報告している。この問題に関して, 我国では, 落合 (1958)<sup>75)</sup> が Leydig 細胞の生活環を認めており, 又, 教室の近藤も組織化学的方法に電子顕微鏡的検索を併用し生活環を認めており, Sertoli 細胞の機能問題と共に今後の発展が期待される研究分野であろう。

私の臨床例に於ても 7 例中 4 例は男性ホルモン活性度が正常と判定され得ることは, 一見, 男性ホルモン活性度, 即ち Leydig 細胞機能と G 分泌調節とは直接の関係がみられぬ様である。

しかし, 私は男性ホルモン活性度低下のみられた残る 3 例中 2 例の Leydig 細胞に興味ある所見を見出した。即ち, この 2 例は, 男性ホルモン活性度低下の高度な症例であつたが, その Leydig 細胞に原形質の不規則なものと, 少々清明な原形質を持つ 2 種類の細胞が見出されたことである。更に, 硝子化精細管を囲繞していた線維細胞が漸次その核の増大を伴つて Leydig 細胞に移行して行くと解釈し得る所見がみられたことは, 増殖した Leydig 細胞が全て一様な分泌状態にあるのではなく, むしろ, これらの症例の臨床所見よりしても, 男性ホルモン分泌減退を強く暗示するものであつた。

Klinefelter 症候群に於ては Nelson and Heller (1945)<sup>19)</sup> が述べている如く, その Leydig 細胞が早晩萎縮を示すとの事実を考えれば

ば、我々が男性ホルモン活性度正常と判定した残る4症例のLeydig細胞は一応その細胞形態は単一であつたが、その男性ホルモン分泌状態は分泌減退の潜在或は、分泌減退への移行が考えられる。

1942年 Klinefelter 症候群なるものが報告されて以来、この型の性腺機能失調症では Leydig 間質細胞がむしろ増殖を示す程存在していたため、Leydig 細胞よりの男性ホルモン分泌は正常と判断され、G分泌調節機序も余り重要視されなかつたのである。以上の事実より、私は下垂体G分泌調節機序に於て、間質要素の役割も検索されねばならない問題と考へた。

斯る観点より下垂体性腺系に於けるG分泌調節機序を解明すべく行なつた塩化カドミウム投与による睪丸機能障害の動物実験は誠によくその目的に適したものである。即ち、Pařízeck (1957)<sup>52)</sup>も述べるが如く、睪丸構成要素の中、精細管要素を完全に破壊し得ることがこの実験法の一つの特徴であり、又、間質要素は投与後既に10日にして回復の徴を示し始め、150日ではLeydig細胞と思われるものが再現し、更に投与後1年のものでは著明なLeydig細胞と考えられる細胞の増殖所見が得られたからである。而して、この間質に再出現した細胞は正常

なものには及ばなかつたが、ある程度の男性ホルモン分泌作用を有するものと判断し得た。

Pařízeck (1957)<sup>52)</sup>の報告によれば、再生したLeydig細胞は副性器を完全に正常に回復させ、しかも、下垂体組織に於ける去勢に伴う変化をも消失せしめ得るものであるという。

私の成績とPařízeckの報告との差異は塩化カドミウム投与開始時の動物体重の差異も一因をなしているのではないかと考へている。即ち、Pařízeckは300gのものを使用し、私は200gのものを用いた。しかし、精細管機能癱絶と、ある程度の男性ホルモン分泌能を有する間質細胞の結節状増殖を示した私の塩化カドミウム投与ラットは、Klinefelter型性腺機能失調症の臨床例と非常に酷似した下垂体睪丸系の相互関係を有するものと推定しうる。かつ、かかる状態にあるラットの下垂体は去勢レベル以下ではあつたが、常に性腺刺激能力の亢進を示していた。

精細管要素が全く癱絶された塩化カドミウム処置ラットで何が下垂体性腺刺激能力を去勢レベル以下に保つのであろうか。それは、副性器重量増加を伴いつつ回復を示す間質細胞以外には考えられず、私は、これを証明するために塩化カドミウム投与ラットに去勢術を併用し、即

第 12 表

臨床実験成績			動物実験成績		
睪丸機能	下垂体機能	G. 分泌調節機序	睪丸機能	下垂体機能	G. 分泌調節機序
① 精子形成能消失 (全例) ② Leydig 間質細胞の増殖 (全例) 男性ホルモン活性度正常 男性ホルモン活性度低下 ? 細胞形態不規則 男性ホルモン分泌減退	G. 分泌能亢進	① 精細管要素のG. 分泌調節 ② Leydig 間質細胞のG. 分泌調節	① 精細管崩壊 (非可逆的) ② Leydig 間質細胞の回復 ③ 副性器重量の回復 ④ 前立腺組織所見	① G. 分泌能亢進 ② 去勢レベル以下 去勢群 > CdCl <sub>2</sub> > 対照	(1) 精細管要素のG. 分泌調節 (2) Leydig 間質細胞のG. 分泌調節

ち、去勢術により間質細胞の影響をも除去して、下垂体性腺刺戟能力を去勢レベルに達せしめ得た。

これらの臨床実験成績、及び動物実験成績より、私はG分泌調節機構を表の如く解釈し得るものと考え（第12表）即ち性腺刺戟能力増強を伴う場合に共通して認められる所見は、精細管機能の癱絶、又はそれに近い高度の障害であることから、私は下垂体G分泌調節機序に精細管要素が関与することを重要視せねばならぬものと考えている。

一方間質要素の関与に就て、McCullagh and Schaffenburg (1952)<sup>70)</sup> は Leydig 細胞の高度の機能減退、即ち外観は類宦官症を呈するにもかかわらず、精子形成を有する Fertile Eunuchs なる症例を報告している。この症例に於ける尿中G値は正常であつたことから下垂体機能調節の主役を Leydig 細胞に求めることに反対している。又、Heller and Nelson (1948)<sup>15)</sup> も正常 Leydig 細胞は下垂体Gを抑制する機能をもたないと述べている。即ち、上述の人々は下垂体G分泌調節機序に、間質細胞の関与することを余り主要視していなかつたのである。

しかし、私の臨床成績に於いて、Leydig 間質細胞増殖は全例に見出されたが、これらの中には男性ホルモン分泌減退のもの、また今後分泌減退に移行することが予想され得ることは注目しなくてはならない事実を考える。更に、動物実験成績で下垂体G分泌能は亢進状態にはあつたが、なお去勢レベル以下に保たれていたことは、睪丸間質内の恢復した Leydig 細胞から分泌される男性ホルモンによる調節機序を考えねばならぬ。

要するに、私は下垂体G分泌調節機序に於いて Sertoli 細胞をも含めた精細管要素の関与を重要視するものであり、更にまた間質要素の役割も認むべきであると考えている。

## VII 結 論

(1) 尿中性腺刺戟ホルモン過剰排泄を伴う原発性睪丸機能不全症7例に就いて睪丸機能と尿中

性腺刺戟ホルモン排泄との関連を検索した。

(2) 全例に精子形成能の消失と Leydig 間質細胞の増殖を認めた。

(3) 男性ホルモン活性度は7例中3例に低下、4例は正常であつた。

(4) 男性ホルモン活性度低下を示す症例に於いて Leydig 間質細胞形態に不規則性を認めた。

(5) Sertoli cell only 症候群2例の尿中性腺刺戟ホルモン排泄値は上昇を認めた。

(6) 精細管基底膜肥厚は尿中性腺刺戟ホルモン値上昇に関係なかつた。

(7) 塩化カドミウムによる実験的睪丸機能障害ラットに就いて投与後6時間より360日までの睪丸下垂体機能を検索した。

(8) 睪丸重量は50日後までに著明に減少し以後漸次減少するのみで恢復しなかつた。

(9) 副性器重量は50日後まで急速に減少するがそれ以後は増加恢復の傾向が認められた。

(10) 去勢ラットに於いては副性器重量の恢復は全く見られなかつた。

(11) 精細管要素の変化は24時間後より始まり、時と共に凝固壊死、石灰化と進み360日後に於いても全く恢復の徴はみられなかつた。

(12) 睪丸間質は72時間後までは退行変化を認むるが10日後より線維細胞の出現がみられ150日以後には Leydig 間質細胞をみられるまでに恢復した。

(13) 下垂体性腺刺戟ホルモン含有量は投与後50日以後増加していた。しかし、この増加は尚、去勢レベル以下であつた。

(14) 下垂体性腺刺戟ホルモン含有量の増加により塩化カドミウム睪丸機能障害が睪丸への直接作用であることを証明した。

(15) 重量恢復せる前立腺の組織学的検索に於いても、睪丸間質に出現せる Leydig 細胞は男性ホルモン分泌機能を有するものであつた。

(16) 塩化カドミウム投与ラットの睪丸間質が性腺刺戟ホルモン分泌調節に関与していることを証明した。

(17) 以上の臨床的、実験的研究成績より下垂体性腺刺戟ホルモン分泌調節機序に於いては Sertoli 細胞をも含めた精細管要素が主役を演

じるものであるが、この他睪丸間質細胞よりの男性ホルモンの関与も認めるべきであると考え

る。 摘筆するに当り終始御懇篤な御鞭達を賜わり、且、御校閲を辱うした恩師原田教授に厚く感謝致します。なお、御懇篤な御指導、御協力を賜った西村講師、帝国臓器研究室松島薬学博士に深謝します。

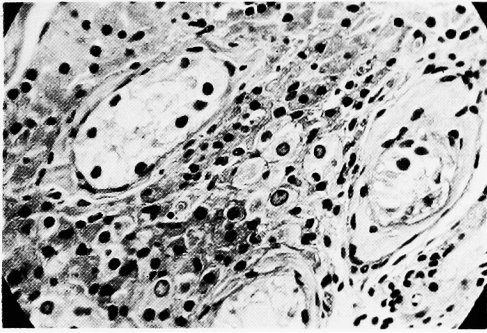
又、本研究に種々御援助下さった泌尿器科教室各位、病理学教室吉村教授、宇野助手に深く感謝します。

### 引用文献

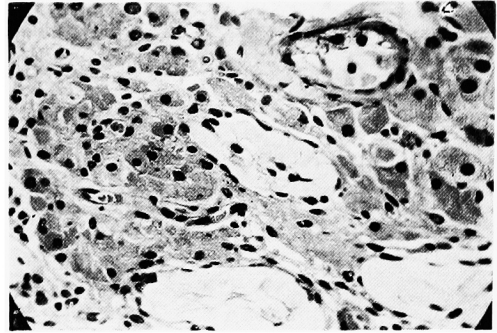
- 1) Segaloff, A. · Year Book of Endocrinol., p. 226, The Year Book Publishers, 1955.
- 2) Segaloff, A. J. Clin. Endocrinol. and Metab., 19 : 827, 1959.
- 3) Heller, C. G. and Nelson, W. O., J. Clin. Endocrinol. 8 : 345, 1948.
- 4) Howard, R. P., Sniffen, R. C., Simmons, F. A. and Albright, F. J. Clin. Endocrinol., 10 : 121, 1950.
- 5) Sniffen, R. C., Howard, R. P. and Simmons, F. A. : Arch. Pathol., 50 : 285, 1950.
- 6) Sniffen, R. C., Howard, R. P. and Simmons, F. A. : Arch. Pathol., 51 : 293, 1951.
- 7) Nelson, W. O. : Fertil. and Steril., 1 : 477, 1950.
- 8) Huggins, C. and Hodges, C. V. : Cancer Research, 1 : 293, 1941.
- 9) Scott, W. W. : J. Urol., 72 : 530, 1954.
- 10) Fergusson : Brit. J. Urol., 29 : 215, 1957.
- 11) Evans, H. M. and Simpson, M. E. : Am. J. Physiol., 89 : 371, 1929.
- 12) Heller, C. G., Nelson, W. O. and Roth, A. A. : J. Clin. Endocrinol., 3 : 573, 1943.
- 13) Heller, C. G. and Myers, G. B. : J. Am. Med. Assoc., 126 : 472, 1944.
- 14) Klinefelter, H. F. Jr., Reifenstein, E. C. Jr. and Albright, F. : J. Clin. Endocrinol., 2 : 615, 1942.
- 15) Heller, C. G. and Nelson, W. O. : Recent Progress in Hormone Research., New York, Academic Press, vol. 3, p. 229, 1948.
- 16) Heller, C. G., and Nelson, W. O. ; J. Clin. Endocrinol., 5 : 1, 1945.
- 17) Heller, C. G., Maddock, W. O., Jungck, E. C. and Nelson, W. O. : Federation Proc., 8 : 71, 1949.
- 18) Heller, C. G., Heller, E. J. and Sevringhaus, E. L. : Endocrinology, 30 : 309, 1942.
- 19) Nelson, W. O., and Heller, C. G. : J. Clin. Endocrinol., 5 : 13, 1945.
- 20) Heller, C. G., Maddock, W. O., Jungck, E. O. and Nelson, W. O. : J. Clin. Invest., 27 : 540, 1948.
- 21) McCullagh, D. R. : Science, 76 : 19, 1932.
- 22) Goldzieher, J. W. and Roberts, I. S. J. Clin. Endocrinol. and Metab., 12 : 143, 1952.
- 23) Huggins, C., and Moulder, P. V. : Cancer Research, 5 : 510, 1945.
- 24) Bertroug, M., Goodwin, W. E. and Scott, W. W. : J. Clin. Endocrinol., 9 : 579, 1949.
- 25) Teilum, G. : J. Clin. Endocrinol., 9 : 579, 1949.
- 26) Maddock, W. O. and Nelson, W. O. J. Clin. Endocrinol. and Metab., 12 : 985, 1952.
- 27) Perlman, P. L. : Endocrinology, 46 : 347, 1950.
- 28) Wislocki, G. B. : Endocrinology, 44 : 168, 1949.
- 29) Mottram, J. C., and Cramer, W. : Quart. J. Exp. Physiol., 13 : 209, 1923.
- 30) Nelson, W. O. : Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 31 : 1192, 1934.
- 31) McCullagh, D. R. and Walsh, E. L. : Endocrinology, 19 : 466, 1935.
- 32) McCullagh, D. R. and Schneider, I. Endocrinology, 27 : 899, 1940.
- 33) Heller, C. G., Paulson, C. A., Mortimore, G. E., Junck, E. C. and Nelson, W. O. : Ann. New York Acad. Scie., 55 : 685, 1952.
- 34) Del Castillo, E. B., Trabucco, A. and De La Balze : J. Clin. Endocrinol., 7 : 493, 1947.
- 35) Zondek, B. : Klin. Wschr., 10 : 2121, 1931.
- 36) Frank, R. T., and Salmon, U. J. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 32 : 1237, 1935.
- 37) Levin, L. and Tyndale, H. H. : Proc.

- Soc. Exptl. Biol. Med., 34 : 516, 1936.
- 38) Katzman, P. A. and Doisy, E. A. J. Biol. Chem., 106 : 125, 1934.
- 39) Buradbury, J. T., et al. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 71 : 228, 1949.
- 40) Malburg, R. F. and Goodman, J. R. : J. Clin. Endocrinol. and Metab., 14 : 666, 1954.
- 41) Johnsen, S. G. : Acta Endocrinol. 21, 20 : 106, 1955.
- 42) Gorbman, A. Endocrinology, 37 : 177, 1945.
- 43) Albert, A. : Recent Progress in Hormone Research., New York, Academic Press, 12 : 227, 1956.
- 44) Loraine, J. A. : Vitamines and Hormones, New York, Academic Press, 14 : 305, 1956.
- 45) 小林 : 内分泌のつどい, 第3集, 779, 1953.
- 46) 西村 : 日泌尿会誌, 49 : 213, 1958.
- 47) 松島・西村・長田 : 皮膚と泌尿, 20 : 1, 1958.
- 48) 松島 : 広島医学, 12 : 1, 1959.
- 49) Albert, A., et al. : Hormones and the Aging Process., New York, Academic Press, p. 49, 1956.
- 50) Johnsen, S. G., and Hamburger : Acta Endocrinol., 32 : 497, 1959.
- 51) Pařizek, J. and Zahor, Z. : Nature, 177 : 1036, 1956.
- 52) Pařizek, J. : J. Endocrinol., 15 : 56, 1957.
- 53) Hill, R. T. : J. Exptl. Zool., 63 : 203, 1932.
- 54) 竹脇 : 生殖腺刺戟ホルモン, P33, 協同医書出版社, 東京, 1954.
- 55) Harris : 脳下垂体の神経性調節, 医歯薬出版社, 東京, 1958.
- 56) 竹脇 : 内分泌のつどい, 第15集, 1960.
- 57) Fichera, G. : Arch. Ital. de Biol., 43 : 405, 1905. (Diseases of the Endocrine Glands, Philadelphia, Lea and Febiger, p. 440, 1951 より引用)
- 58) Nelson, W. O. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 32 : 1605, 1935.
- 59) Witschi, E., Levine, W. T. and Hill, R. T. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 29 : 1024, 1932.
- 60) Moore, C. R. and Price, D. : Endocrinology, 21 : 313, 1937.
- 61) Hamilton, J. B., and Wolfe, J. M. : Endocrinology, 22 : 360, 1938.
- 62) Hertz, R., and Meyer, R. K. : Endocrinology, 21 : 756, 1937.
- 63) Mazer, C., and Mazer, M. : Endocrinology, 24 : 175, 1939.
- 64) Mc Cullagh, E. P., and Mc Gurl, F. J. : Urol., 42 : 1265, 1939.
- 65) Heckel, N. J. J. Urol., 43 : 286, 1940.
- 66) Hotchkiss, R. S. : J. Clin. Endocrinol., 4 : 117, 1944.
- 67) Jungck, E. C., Heller, C. G., and Nelson, W. O. : Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 65 : 148, 1947.
- 68) Greep, R. O., and Jones, I. C. Recent Progress in Hormone Research, New York, Academic Press, 5 : 197, 1950.
- 69) Leach, R. B., et al. Recent Progress in Hormone Research, New York, Academic Press, 12 : 377, 1956.
- 70) Lynch, K. M., Jr. and Scott, W. W. : J. Urol., 64 : 767, 1950.
- 71) Engle, E. T. J. Urol., 73 : 554, 1955.
- 72) Tillinger, K. G., Birke, G., Franksson, C. and Plantin, L. O. : Acta Endocrinol., 19 : 340, 1955.
- 73) Tillinger K., G. : Testicular Morphology, Copenhagen, Periodica, 1957.
- 74) Goldzieher, J. W. Discussion in Recent Progress in Hormone Research, New York, Academic Press, 3 : 197, 1948.
- 75) 落合 : 最新医学, 13 : 2252, 1958.
- 76) McCullagh, E. P. and Schaffenburg, C. A. : Ann. New York Acad. Scie., 55 : 674, 1952.

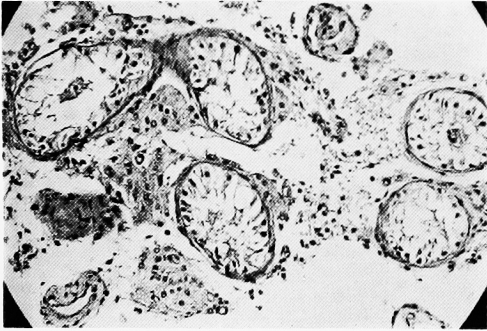




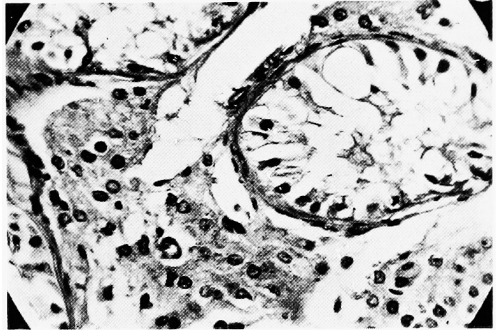
症例 2 第 1 図 Leydig 細胞には概ね二種の細胞がみられる。



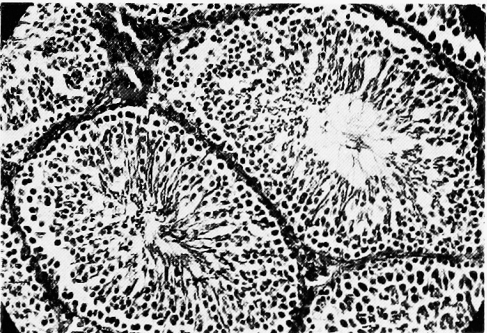
第 2 図 硝子化を起して、閉塞せる精細管及び間質に増殖せる Leydig 細胞



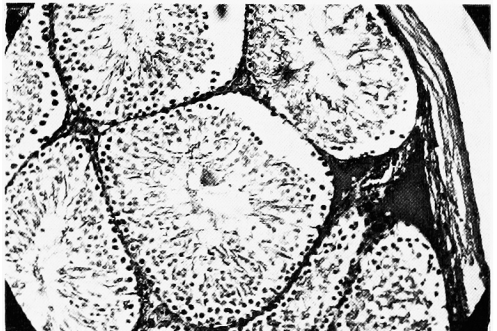
症例 7 第 3 図 Sertoli cell only 及び散在性にみられる Leydig 間質細胞



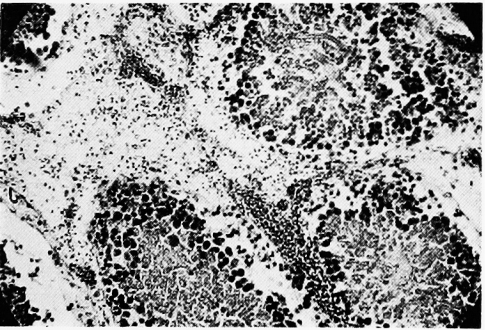
第 4 図 同強拡大



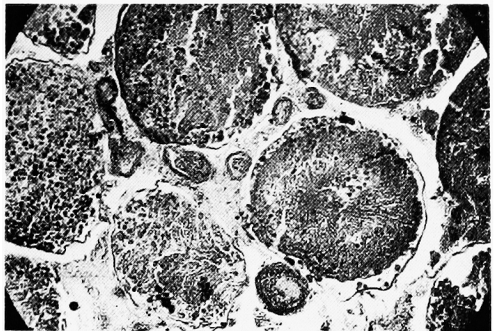
第 5 図 対 照



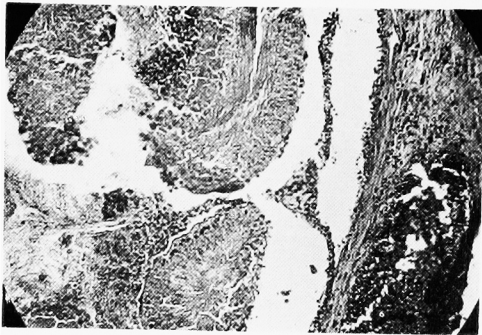
第 6 図 6 時間後：白膜下間質血漿性滲出



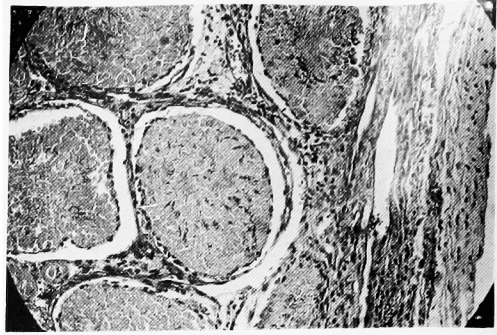
第 7 図 24 時間：間質毛細血管の拡張及浮腫精粗細胞の核濃縮及び細胞間分離



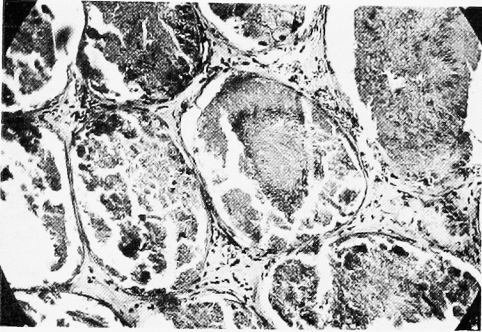
第 8 図 72 時間：精細管凝固壊死



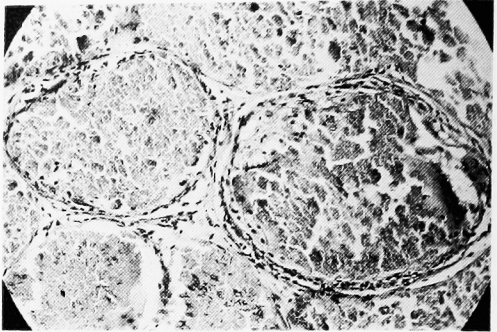
第9図 72時間：睪丸白膜の肥厚と血管拡張



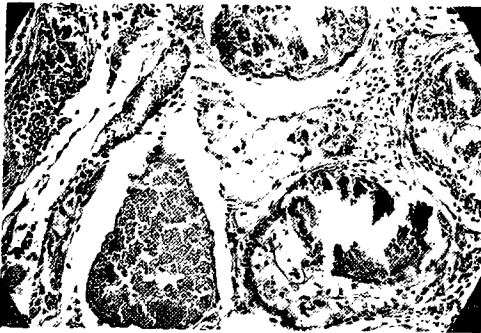
第10図 10日：白膜下より線維細胞の間質内への増生



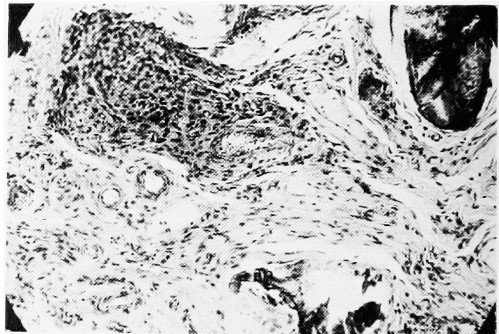
第11図 50日：睪丸中心部の間質の線維細胞出現



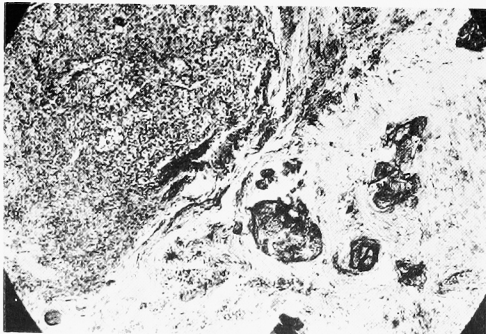
第12図 150日：睪丸中心部の間質線維細胞増生



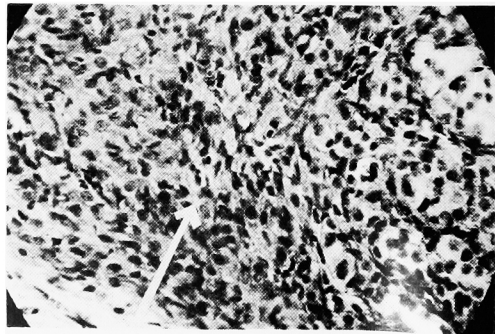
第13図 150日 白膜下間質の細胞成分の増加



第14図 270日 間質に島状に増生せる大型細胞群



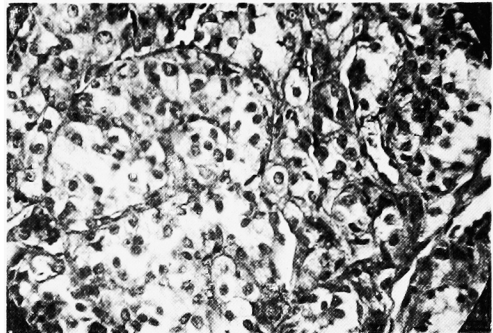
第15図 270日：清明腺様細胞の増殖巣



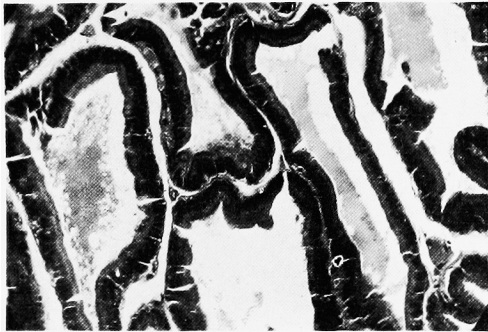
第16図 270日：同拡大、左方の大型腔内型細胞は右方の清明細胞に移行を示す



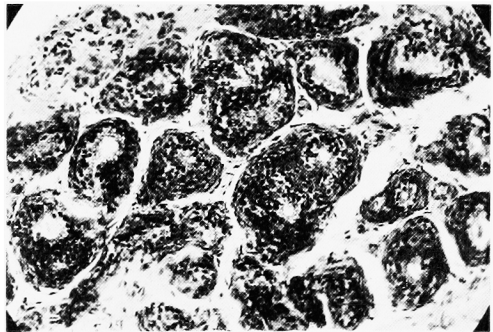
第17図 360日：睾丸の略々1/3を占める清明細胞



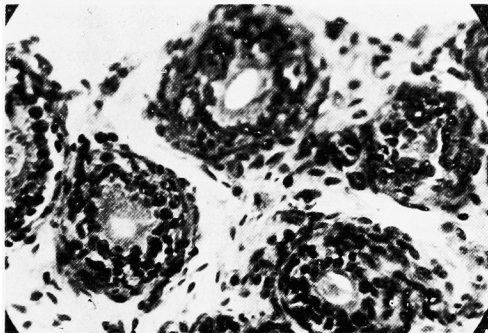
第18図 360日 同強拡大，清明細胞の腺葉小葉



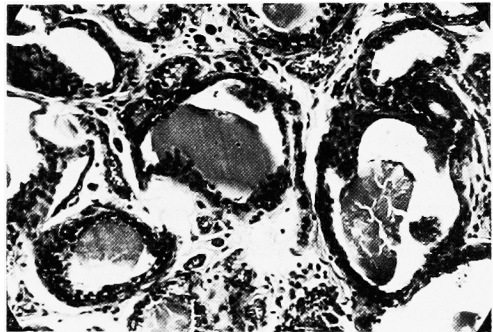
第19図 対照 正常前立腺．清明帯を認む



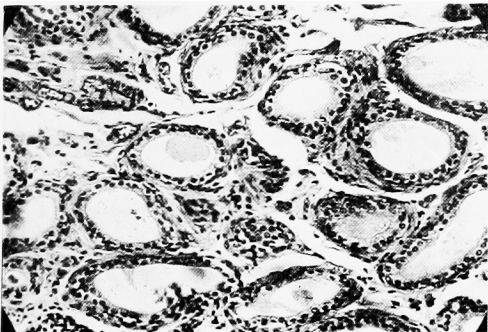
第20図 去勢ラット前立腺（対照と同一拡大）  
腺腔の狭小及び上皮の萎縮  
腺腔周囲の線維芽細胞増生



第21図 去勢ラット前立腺（前図同強拡大）  
腺腔周囲の層状線維芽細胞像



第22図 塩化カドミウム投与後 270日，ラット前立腺  
（対照と同拡大）  
腺腔の拡張及び腺腔内分泌液を示す部分



第23図 塩化カドミウム投与後270日ラット前立腺  
（対照と同拡大）  
腺腔未だ狭小な部分，間質成分の増加