

# 停留辜丸の androgen 生合成能

(生化学的生検法の適応)

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任：高井修道教授)

公 平 昭 男

穂 坂 正 彦

西 村 隆 一

高 井 修 道

## STUDIES ON ANDROGENS BIOSYNTHESIS ON CRYPTORCHIDISM —INDICATION OF BIOCHEMICAL BIOPSY METHOD—

Teruo KODAIRA, Masahiko HOSAKA,  
Ryuichi NISHIMURA and Shudo TAKAI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University  
(Director: Prof. S. Takai, M. D.)*

In order to evaluate the feasibility of utilizing small amount of testicular tissues for the study of androgens biosynthesis *in vitro*, testicular tissues were obtained from adult patients with cryptorchidism at the time of therapeutic orchiectomy. Various amounts of testicular tissue ranging from 10 to 100 mg were incubated with progesterone-<sup>3</sup>H and the formation of radioactive androgens was calculated and thus the conversion rates of androgens from progesterone were compared each other. From these experiments, it was demonstrated that testicular tissue under 50 mg was enough to study biosynthetic pathway from progesterone to testosterone and these amounts of tissue were easily obtained from surgical biopsy.

As the second step, androgens biosynthesis was studied on 23 testicular biopsy specimens taken from 15 cryptorchid testes and 8 contralateral intrascrotal testes using above mentioned method. The ages of the patients ranged from 2 to 13. It was noted that the conversion rates to testosterone of cryptorchid testes in under 4, 5~10, 11~13 age groups were  $0.67 \pm 0.24 \%$ ,  $1.15 \pm 1.20 \%$ , and  $6.43 \pm 3.08 \%$ , respectively. On the other hand, the conversion rates of the contralateral intrascrotal testes in the above mentioned age groups were  $0.45 \pm 0.02 \%$ ,  $5.05 \pm 0.73 \%$ , and  $17.00 \pm 0.00 \%$ , respectively.

In summary, it was clearly demonstrated that the great difference of conversion rates began at the age of 5.

### 緒 言

停留辜丸については従来幾多の業績がみられる。その多くは臨床的、病理組織学的検討であり、かつ精細管を中心としたものであった。本症は古くから内分泌学的問題を有していると思われるにもかかわらずその間質細胞機能に関する研究は少ない。

今回、著者はラジオアイソトープによる追跡実験法の一つである *in vitro* における androgen 生合成の検索を辜丸生検組織を用いての実用化に成功し実際にヒト停留辜丸症例において検討した結果、興味ある知見を得たので、予備実験（生検組織を用いての実用化の検討）と実際例について報告する。

## 予 備 実 験

### (1) 実験目的

基質 substrate を一定に (progesterone-7 $\alpha$ -H<sup>3</sup> (9.6 Ci/ml) : 1.0  $\mu$ Ci) にして辜丸組織重量を変化させた場合の基質よりの変換生成率を検討することにより最少必要量の辜丸組織重量を決定する。

### (2) 実験材料

22歳。片側性停留辜丸症例の摘除された停留側辜丸。摘除4日前より HCG 4,000 IU/day 筋注 (i.m.) 3日間投与。摘除辜丸を wet weight にて 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 mg に分割。各組織について以下の方法にて同一条件下で検討した。

### (3) 実験方法

冷凍保存しておいた辜丸組織は teflon-glass homogenizer を使用し冷却しつつ 0.05 M ショ糖液 2 ml 中で homogenize した。その後 homogenizer を 1 ml の同じ ショ糖液で洗浄し先回のものと同合わせて 800 G (3,000 rpm  $\times$  20 min) で冷却遠沈し、この上清を cell free homogenate とみなし検索の対象とした。これに 0.005 M MgCl<sub>2</sub>, 0.6  $\mu$ M NADPH を含む 0.05 M pH 7.4 (37°C) の Triss buffer 1 ml を加え、さらに上記の基質を添加した。incubation は 37°C, 1 hr, 大気中で振盪しつつおこなった。

incubation 後 acetone-EtOH (20 : 3 v/v) にて酵素反応を止めこれに予想される生成物を carrier として添加した。carrier は progesterone (Prog), 17 $\alpha$ -OH progesterone (17 $\alpha$ -OH Prog), 4 $\alpha$ -androstenedione (4 $\alpha$ -A'dione), testosterone (T) を各 50  $\mu$ g, 20 $\alpha$ -dihydroprogesterone (20 $\alpha$ -DHP) は 36  $\mu$ g, 16 $\alpha$ -OH progesterone (16 $\alpha$ -OH Prog) は 30  $\mu$ g 使用した。

次に acetone : EtOH (20 : 3 v/v) の溶液を 1 回 20 ml を用いて 3 回抽出し減圧下で蒸発乾固した。その後 H<sub>2</sub>O 20 ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml を加え、さらに 3 回抽出したのち遠心分離し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層は 1/10 N NaOH 9 ml を用いて 2 ~ 3 回アルカリ洗浄した。これを Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水したのち蒸発乾固し、少量の MtOH で数回生成物および carrier を溶出して試験管に移した。

第1回の分離は thin-layer chromatography (TLC) を使用した。TLC は silicagel G と GF<sub>254</sub> を 4 : 1 に混合し silicagel 30 g に対し、水 60 ml を加え 20  $\times$  20 cm の glass plate に厚さ 250  $\mu$ m に引き 105°C 30 min 加熱して作成した。TLC の solvent system は 2% EtOH  $\cdot$  CHCl<sub>3</sub> を用いた。展開した TLC を 254 m $\mu$  の紫外線下で各 carrier の位置を確認しさらに thin-layer scanner で各 steroid の

radioactivity を、おおまかに予検した。

第1回の TLC では各 carrier は3つのグループに分離される。極性の高い順に述べると第1グループ (more polar) に 16 $\alpha$ -OH Prog, 第2グループ (middle polar) に T, 17 $\alpha$ -OH Prog, 20 $\alpha$ -DHP そして第3のグループ (less polar) には Prog, 4 $\alpha$ -A'dione の順に分離された。それぞれのグループを TLC plate よりかきとり MtOH にて数回抽出し次の分離をおこなった。第1のグループはピリジン : 無水酢酸 (1 : 1) を添加し、24時間放置してアセチル化しふたたび TLC にかけてさらに 90% 酢酸に溶解して 0.5% CrO<sub>3</sub> (w/v) 0.5 ml を加え室温で10分間放置したのち水で反応を止め酸化して TLC による分離をおこなった。第1のグループに含まれる 16 $\alpha$ -OH Prog はアセチル化されるが、酸化されないことを確認したのち同定した。第2のグループ (T, 17 $\alpha$ -OH Prog, 20 $\alpha$ -DHP) は sephadex LH-20 を用いた column chromatography を施行した。solvent system は hexane : benzene : MtOH を 90 : 5 : 5 に調製した。sephadex LH-20 は3時間以上展開液に懸濁、膨潤させた後に陰圧下でじゅうぶん脱気した。column は 14 ml の sephadex を充填し新鮮な展開液でじゅうぶん洗浄してから検体を 1 ml 2 回に溶解して吸着させた。interval を 2 ml ずつに分離してゆくと No. 17~19 に 20 $\alpha$ -DHP, No. 23~24 に T, No. 28~30 に 17 $\alpha$ -Prog が分離されることを確認した。

このうち 1/10 量を取り liquid scintillation counter を用い測定した。scintillator は toluene-PPO-POPOP 系を使用した。別に同一検体を用いあらかじめ加えておいた carrier との関係より回収率を計算した。第3のグループ (Prog, 4 $\alpha$ -A'dione) は sephadex LH-20 を用いた microcolumn chromatography を施行した。展開液は hexane : benzene : MtOH を 90 : 5 : 5 に調製した。column の底に少量の脱脂綿をつめ先端に 23 G の注射針をセットし、展開液に膨潤させた sephadex LH-20 を 2 ml 充填した。じゅうぶん洗浄してから検体を 0.5 ml 2 回の展開液に溶解し吸着させた。0.5 ml ずつの interval で展開していき No. 6~8 に Prog, No. 11~13 に 4 $\alpha$ -A'dione が分離されることを確認した。radioactivity は liquid scintillation counter を用いた (Fig. 1~3)。

### (4) 結果

測定の結果は基質に対する変換率であらわした。グラフでみられるように辜丸組織重量と T 生成率は組織重量 1~50 mg まででは T 生成率は直線状に上昇し、この範囲では辜丸組織重量と T 生成率はほぼ比例関係に

Method

Homogenate	————	Testicular tissue : wt. weight : 100 mg 0.25 M succharose 2 ml and wash 1 ml : total 3 ml.
Centrifugation	————	800 × g 3,000 rpm 20 min.
Incubation	————	Total supernatant 0.05 M pH 7.4 Tris buffer 0.005 M MgCl <sub>2</sub> 0.25 M succharose 0.6 μM NADPH (12 mg NADPH/Tris buffer 20 ml) ———— 1.0 ml per sample addition Progesterone-7-H <sup>3</sup> : 1.0 μCi air 37°C 1 hour.
Acetone	————	10 ml Add.
Carrier	————	50 μg steroids
Extraction	————	Acetone 10 ml 2 ×
Evaporation to dry		
Add. H <sub>2</sub> O		10 ml
Extraction	————	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 10 ml 3 ×
Wash	————	1/10 N NaOH 1/10 vol. H <sub>2</sub> O 1/10 vol.
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
Evaporation to dry		
Separation		

Fig. 1

Separation

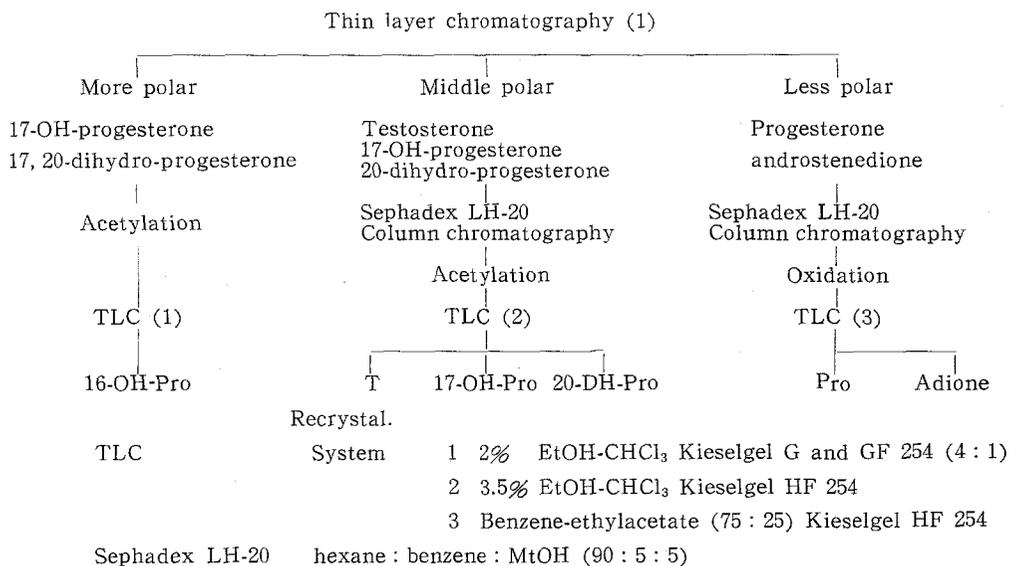


Fig. 2

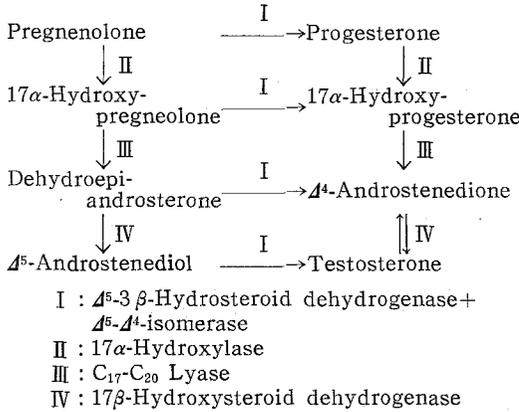


Fig. 3. 辜丸内における steroid 生成経路および関与する酵素

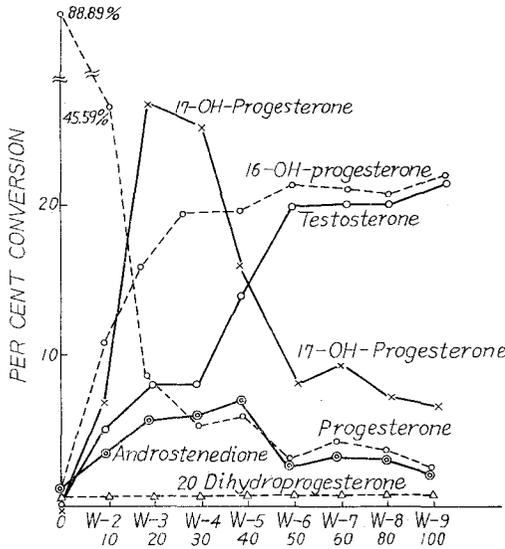


Fig. 4. Effect of various testicular tissue weight on androgens formation from progesterone (in vitro).

ある。ついで 50~100 mg の間で一定となり、その変換率は20%前後を示す (Fig. 4)。

著者は微量化の検討についてすでに一部発表しているが (公平・ほか, 1972) 今回の総合的結果については共同研究者の穂坂<sup>2)</sup>が発表しているの、ここでは概略をのべる。

(5) 小括

生検材料で辜丸組織内の男性ホルモン生成代謝過程を追求しようという試みは in vitro の条件下であるが、血中 testosterone 値のみでは判定しえない偏側性停留辜丸などの偏側性辜丸疾患の間質細胞機能や単位組織中の T の生合成能の検討および辜丸内の各酵素障害の解明に役立ち、辜丸間質異常症の治療の基礎を

築くためにも臨床的意義は大きい。

現在まで Danezis (1966)<sup>3)</sup>, Shoen (1967)<sup>4)</sup>, Steinberger ら (1970)<sup>5)</sup> によりその可能性が検討されているが、とくに大島 (1971)<sup>6)</sup> は、前立腺癌未治療例で基質を 1  $\mu$ g とし 25~200 mg の組織を検討し生成物の量と組織量の関係は 100 mg までは直線関係を示すことを確認している。すなわちこの実験は辜丸生検材料で男性ホルモン生合成過程および酵素活性を検討できることを啓示したものである。しかし基質の種類、量、組織量 (酵素量)、incubation 時間などにおいて、いまだにヒト生検材料を用いての統一された実験方法は確立されていない。

次に著者の考え方をのべると、使用した生検組織が大量の組織量を用いて得た結果と同じ成績をもつものとして各疾患、各検体組織間において値を比較できるためには次にのべることが必要である。すなわち先にのべた実験におけるように基質を一定にして組織重量 (組織内に均等に酵素が分布するものとして) を変化させた場合には変換される生成物が一定の増加率をもって上昇しその後、一定、すなわち飽和状態にあることが必要であるが、著者の実験では Prog の減少とともに各 steroids も上昇をみているもの T 以外は peak をもって減少し、一方その後も T のみは上昇し 50 mg 以後では平行状態となる。同時に Prog の残存率も 50 mg ぐらいいはば一定となり、ほぼ完全に他の steroid への変換が完了したことを示している。

この測定法により平行状態に達する 50 mg までの一定の辜丸組織量をもって比較すれば Prog から T にいたる酵素群の活性の総合的評価の結果として、種々の疾患における単位組織重量中の T 生合成率の増減を比較検討することが可能である。さらに必ずしも一定の辜丸組織重量を用いなくても 50 mg 以下においては、増加直線の部分の生成率を 50 mg に換算すれば理論的には、いくら少量の辜丸組織量の比較も可能と考えられる。しかし 20 mg 以下では誤差が大きくなることが考えられるので実際には 20~50 mg の間で組織重量を一定にし比較検討するのがのぞましいと考える。

さらにこの実験にあたって第 2, 第 3 のグループの分離において、sephadex LH-20 を使用し hexane : benzene : MtOH 90 : 5 : 5 の solvent system の使用は、従来の方式に比較し簡便にしてより詳細、正確な結果が得られるという点で特記すべきことである。

停留辜丸症例における応用

予備実験の結果にもとづいて停留辜丸症例について

実際に手術時 50 mg の睾丸組織を採取し検索した。従来本症における androgens 生合成の検索は系統的なものではなく、動物を用いた実験的停留睾丸における報告 (Inano ら<sup>7)</sup>, 1968; Ono-Imai<sup>8)</sup>, 1967) を含め、散見する程度である (片山, 1962<sup>9)</sup>; 吉田ら<sup>10)</sup>, 1973)。また生検材料を用いて検索した報告はみられない。

1) 対象

2歳より13歳までの偏側性停留睾丸症例 (停留側睾丸 15例, 反対側陰嚢内睾丸 8例) 計23例である。程度は、昼間の分類によれば全例Ⅱ～Ⅲ度である。これらの症例は、すべて今回治療をうけるまで他医でホルモン剤の投与および手術的治療を受けていないものである。また他に明らかな身体異常、例えば脳性麻痺、脊椎披裂、尿道下裂、鎖肛、Prader-Willi 症候群その他の奇形症候群および染色体異常を有しないいわゆる単純性ともいふべき停留睾丸症例である。また術前に最低5回以上触診の機会を有し migratory testes を除外した (Table 1)。

2) 方法

睾丸固定術時、採取する睾丸組織は 50 mg に限定し基質は Prog-7 $\alpha$ -H<sup>3</sup> (9.6 mCi/mM) 1.0  $\mu$ Ci incubation time 60 min の条件、その他はすべて予備実験と全く同じ方式で施行した。

3) 結果

結果は基質に対する変換率であらわした。このうち Prog から T への代謝過程の総合的評価を表現する T

Table 1. Materials

Age	Undescended testis	Contralateral testis
2	1	
3		
4	3	2
5	1	1
6	2	1
7	1	1
8	2	1
8	1	1
10	1	
11	1	
12	1	
13	1	1
Total	15	8 23

について注目すると対側陰嚢内睾丸においては4歳以下では0.45 $\pm$ 0.02% (N=2), 5~10歳では5.05 $\pm$ 0.73% (N=5), 11~13歳では17.00%, 一方、停留側睾丸では4歳以下では0.67 $\pm$ 0.24% (N=4), 5~10歳では1.15 $\pm$ 1.20% (N=8), 11~13歳では6.43 $\pm$ 3.08% (N=3)であった。すなわち4歳以下では両者ともほとんどTへの変換生成はみられず、したがって差を有しないが5~10歳では明らかに停留側睾丸の低下を認め、11~13歳では両者とも急速に増加するが、しかし陰嚢内睾丸には及ばない (Table 2, Fig. 5)。

同時に施行した組織学的検索の結果では、停留側辜

Table 2. Androgens formation from progesterone in undescended and contralateral testes.

Age	Undescended testes						Contralateral testes					
	Pro	17-P	A' dione	T	16-P	20-P	Pro	17-P	A' dione	T	16-P	20-P
2	56.3	1.72	0.83	1.32		0.44						
4	59.3	0.18	7.30	0.12		0.31	59.8	0.20	5.80	0.40	0.98	1.78
	58.7	0.17	6.22	0.29	1.34	1.58	53.7	0.19	6.01	0.45	0.62	0.69
	45.4	0.45	6.73	0.96	0.88	2.32						
5	59.6	0.22	6.20	0.40	0.49	0.88	63.6	0.24	6.36	3.43	1.67	1.49
6	61.3	0.22	5.32	0.73	1.01	2.01	40.9	4.86	0.60	1.87		7.57
	66.1	0.23	4.60	0.58	1.21	1.66						
7	41.8	1.94	4.43	2.89	1.60	4.51	43.9	38.9	2.43	5.43	2.91	5.62
8	41.5	0.18	6.68	0.22	1.32	0.44	42.9	3.10	3.72	2.43	3.00	
	43.7	0.30	7.02	0.53	1.60							
9	27.0	10.10	3.02	3.50	21.6		9.82	20.1	2.31	12.1	8.9	
10	56.9	0.21	7.34	0.36	0.53	1.35						
11	46.5	7.50	1.87	6.51	3.21	1.56						
12	54.7	2.73	3.92	2.50		1.81						
13	6.3	15.3	2.86	10.3	34.6		3.80	10.6	2.14	17.0	32.0	

(Percent of conversion)

丸では3～6歳の精細管の管腔のほとんどない未分化な状態が（それ自体では非常にゆるやかには分化しているようであるが）11歳頃までつづくのに対し、反対側睾丸では7～8歳頃より徐々に管腔は広くなり、9～10歳頃より精細管内細胞の分化が進行している。しかしこの時期では間質細胞の著明な分化はなく Leydig 細胞はみられない。13歳では停留側睾丸では基底膜の肥厚、間質の線維化を生じはじめ、精細管管腔の拡大を生ずるもの spermatocyte への成熟はみられない。一方、反対側睾丸では精子形成が出現してくる。間質では Leydig 細胞の出現がみられる。表は46個の睾丸組織所見を一括したものである（Table 3）。

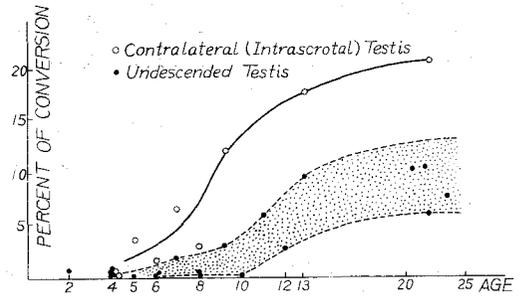


Fig. 2. Correlation of testosterone formation between intrascrotal and undescended testis of patients with cryptorchidism.

Table 3. 組織学的所見 (46睾丸)

年 齢	停 留 側 睾 丸						反 対 側 陰 囊 内 睾 丸					
	未分化細胞よりなる精細管	精細管の拡大、管腔形成	精細管の分化	間質細胞の分化	間質の線維化	基底膜の肥厚	未分化細胞よりなる精細管	精細管の拡大、管腔形成	精細管の分化	間質細胞の分化	間質の線維化	基底膜の肥厚
2	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
3	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-
8	+	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
10	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
12	+	±	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-
13	-	+	-	+	±	+	-	+	+	+	±	-

考 察

停留睾丸に関しては Charny<sup>11)</sup>, Nelson<sup>12)</sup>, Robinson<sup>13)</sup>および Mancini<sup>14)</sup>をはじめ実に多くの人びとにより精細管を中心とした病理組織学的研究、Kiesewetter<sup>15)</sup>, Hösl<sup>16)</sup>, 和久<sup>17)</sup>の臨床的妊孕力を加味した研究、また Baillie<sup>18)</sup>, Sengoku<sup>19)</sup>, 金子<sup>20)</sup>による組織化学的研究、Roland<sup>21)</sup>, Hatakeyama<sup>22)</sup>による電顕学的研究など、多くの業績がみられる。また本症の発生原因説に関しては、従来の機械的障害説にかわり、Schoval<sup>23)</sup>により本症の germinal aplasia ともいべき testicular dysgenesis 説がさげばれ、本邦でも屋間<sup>24)</sup>により睾丸、副睾丸の位置異常、睾丸導帯の形態より feminization の一つとみる考え方がとえられている。著者も多くの先天異常に合併し、睾丸、副睾丸、精管の形態的、機能

的異常を多く有した悪性化の発生が正常睾丸より50倍以上も大であることをみるとき (Grove, 1954)<sup>25)</sup> 本症は男子生殖器における先天性発育障害の一つのあらわれであるとみなしたほうが妥当であると考えられる。このような立場にたつて、本症の内分泌学的位置について言及してみた。

HCG 療法が、妊婦尿よりの抽出物質がサルの睾丸下降に効果があるという1932年の Engle<sup>26)</sup> の論文によってのみ根拠を求め従来そのメカニズムを追求することなしに多く施行されているが、下降に対してはまだまだその評価がまちまちであり、精子形成促進においても悲観的な報告が大部分である。かくのごとく HCG が使用されてきたのは本症に内分泌的問題が関与しているらしいということが想像されてきたわけである。しかしはっきりとした根拠はなかったようである。組織学的にも間質細胞には変化はなく臨床的にも

成人になって二次性徴に関して正常とくらべ変化がないということより、内分泌学的には正常であるという説 (Wilkins<sup>27)</sup>, 1955; Daniel<sup>28)</sup>, 1969) が、大勢を占めていた。そして、その裏づけとして、例えば 17-KS では正常 (志田, 1964)<sup>29)</sup> あるいは成熟期症例のみ排泄値の減少がみられるという。17-KS においては小児において正常との間に差異を見だしえなかった。もっとも 17-KS は、その 2/3 を副腎由来の代謝産物が占めているので正しい睾丸間質機能を反映していないわけである。尿中 gonadotropin では一般に正常でも 12歳以下では大部分陰性であり (Albert<sup>30)</sup>, 1965) これまた比較不能であった。近年施行されるようになった plasma testosterone については、本症について系統的に測定したものはない。あっても少数例<sup>31, 45)</sup> であり (Levine ら<sup>31)</sup>, 1971, Kirschner<sup>45)</sup>, 1968) かつ competitive protein-binding assay (CPB) の段階では小児例の測定は危険ということである。すなわち従来の内分泌検査法では、検査不能ともいべき状態であったのである。

しかし、plasma testosterone も、radioimmunoassay (RIA) により従来より精密に正確に測定されることが可能になりつつある現在、本症についての研究もさらに発展が望まれるようになった。また RIA により LH, FSH の測定 Sizonenko ら<sup>32)</sup>, 1973; Lee ら<sup>33)</sup>, 1974; 松本<sup>34)</sup>, 1973) も同様な状態にあるという。

ところで、testosterone が、Leydig 細胞で生成される事実はすでに電顕学的 (Hatakeyama, 1965)<sup>22)</sup>、組織化学的 (Sengoku, 1967)<sup>19)</sup> および RI を使用した細胞内構成成分での研究 (玉置, 1967)<sup>35)</sup> により疑う余地はない。

今回、著者の in vitro の androgens 生合成の検討は T の代謝前駆物質である progesterone-7 $\alpha$ -H<sup>3</sup> を用い睾丸組織の homogenate と incubation することにより睾丸組織内の酵素の存在で基質より変換生成される各 steroids の変換率を検討し、個々の睾丸における間質細胞の酵素活性を間接的に測定するいわば追跡実験法である。著者の結果よりみると、従来の方法ではいずれも知られていなかったヒト停留睾丸症例における間質細胞機能の変化が、相対的ではあるが半定量的に知りえたことは、本症の解明に大きい意義をもつものと考えられる。具体的には反対側陰嚢内睾丸と比較して停留睾丸が 5歳で機能低下が存在し、この状態は 11歳以後の思春期においても継続するという事実である。この事実と、成人停留側睾丸において間質細胞の増殖がみられることがあるという報告と考え合わせ

精子形成過程のホルモン調節 (Steinberger, 1971)

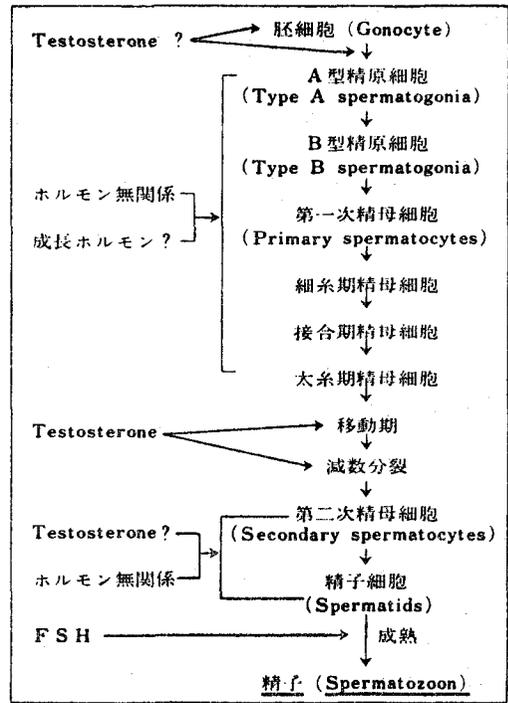


Fig. 6

ると、Johnsen<sup>36)</sup> のいう「何らかの原因で精子形成が障害されると gonadotropin 分泌に変化が生じ、このため間質細胞の機能異常をもたらし、この間質細胞の機能異常により精細管の硝子化がはじまり、さらに精子形成が障害され、ここに悪循環が形成される」という仮説は、興味深いものがある。

また、Steinberger<sup>37)</sup> により testosterone が secondary spermatocyte の成熟に関与する (Fig. 6) という考え方が広く認められつつあるが、この事実もまた、著者の結果と本症の精子形成不全と大きな関連をもつものと考えられる。

一方、Leydig 細胞の出現しない小児において testosterone 生成が証明されたのは、どう考えるべきであろうか。大島<sup>38)</sup> は、小児睾丸では steroid 代謝の多くの過程で基質が供給されないと述べているが、著者の実験結果は、基質と睾丸組織を incubation するために testosterone の生成がなされたのであろうか。

また玉置<sup>39)</sup> は、ホルモンの生成には細胞としての構造が必須のものではなく、その生合成は細胞を構成している成分によっておこなわれていると述べている。そして細胞構成成分を超遠心分離して得られるミトコンドリアフラクションには主として細胞の姿のみミトコンドリア、ミクロソームフラクションには、滑面

小胞体の断片でしめられ、これらは cholesterol から各種の androgens 生合成に関与する酵素が分布しているとしている。同時に小児における in vitro での androgen 生合成の検索においてその測定感度は非常に鋭敏であり、従来の組織学的、組織化学的所見および plasma testosterone の測定によっては見いだしえなかった未熟な間質細胞の androgens 生成に対する潜在能力の差をも示すことができたものと思われる。

次に本症の今後の治療の考え方について私見を述べたい。

両側性停留睾丸において精子形成不全症が90%以上も存在し、片側性停留睾丸の場合にも60%以上存在するという事実がある (Madersbacher ら<sup>40)</sup>, 1972; Scott<sup>41)</sup>, 1961; Knauth ら<sup>42)</sup>, 1963)。Hecken ら<sup>44)</sup> は停留側睾丸ばかりか、反対側陰嚢内睾丸においても、すでに思春期前より正常と異なると述べている。これらは、片側性停留睾丸の場合に一見正常に見える反対側陰嚢内睾丸に精子形成不全がおこっていることを示すものと考えざるをえない。この反対側睾丸の障害は、先天性のものか、あるいは先に述べた Johnsen<sup>36)</sup> の仮説のごとく停留側睾丸からの影響なのか、あるいは何か停留側睾丸が immunological に反対側睾丸に作用を及ぼすのかは現在不明である。この事実は、従来からいわれている本症の精子形成不全は腹部にあるための温度によるものであるという説だけでは説明しがたく、本症の発生原因説にも及ぶ問題である。もしも反対側睾丸の障害は、本症が先天性発育不全によるものだけなら本症の治療には、おのずから限界があるであろうし、それが、二次的影響も強くうけているとしたら、その影響をさけるためには、ある年齢を区切って、停留側睾丸を手術的 (摘除ないし固定術)、あるいは内分泌的に治療する必要がある。したがってこの場合には、あくまでも停留側睾丸よりも障害の少ない反対側睾丸の精子形成機能に期待するわけである。

しかしながら、現在のところわれわれに知られている情報はあまりに少ないので、一般には、精細管においては5~7歳で変化が生じはじめ (これは正確には、反対側睾丸の分化に対し停留側睾丸が未熟であるというべきである)、著者の結果より間質細胞機能においても差を生ずる (これも同様に停留側が機能をあらわさないというべきである) のが5歳である事実から、少なくとも異常を見いだせない時期として5歳以前に何らかの治療をすべきであると考えられる。

最後に今後の本症の内分泌学的治療に関していえば視床下部・下垂体・睾丸系を考えると本法をはじめ、

従来の種々の検査法、さらに RIA による plasma testosterone, gonadotropin の測定、そして、HCG クロミフェン、LH-RH などを使用した各種試験により本症の内分泌学的地位を確立し有効な方法を決定することが必要である。現に本法において上記の各種試験や (Levine ら<sup>31)</sup>, 1971; Kirschner<sup>44)</sup>, 1968) gonadotropin の測定の試み (Sizonenko<sup>32)</sup>, 1973; Lee<sup>33)</sup>, 1974; 松本<sup>34)</sup>, 1973) もなされつつあり、著者も現在検索中であり、近いうちに発表の機会を得たいと考えている。

## 結 論

Prog-17 $\alpha$ -H<sup>3</sup> を substrate とした睾丸間質細胞における androgen 生合成の検索に関し以下についてのべた。

(1) 予備実験として睾丸組織を各種の重量に分割し substrate を一定にして各生成物を検討した結果、50 mg 以下の睾丸組織重量を用いて androgen の生合成能を検討することが可能であることが判明した。著者は本法を生化学的生検法と呼ぶ。

(2) 実際に22例の停留側および反対側陰嚢内睾丸について検索した。

(3) 4歳以下では両者とも androgen の生成はなく、差を認めないが、5~10歳では停留側では testosterone 生成はみとめられないが、反対側では存在する。したがって、5歳以後で停留側睾丸では間質細胞機能低下が存在することになる。

(4) 11~13歳では両者とも急速に増加するが、停留側のほうがやや低下がみられる。

(5) 10歳以下の Leydig 細胞の出現していない症例において testosterone 生成が認められた。

(6) 今後、本症および内分泌疾患において、生検組織を用いた本検査法は、有用であることを強調した。

(7) 本症の治療の方向について私見をのべた。

なお、この論文の要旨は、第60回日本泌尿器科学会総会 (1972, 長崎) にて講演した。

## 文 献

- 1) 公平・穂坂・西村：横浜医学，23(3)：199, 1972.
- 2) 穂坂・公平・西村：日本不妊会誌，投稿中.
- 3) Danezis, J. M. : Fertil. Steril., 17: 488, 1966.
- 4) Schoen, E. J. : Acta Endocrinol., 56: 56, 1967.
- 5) Steinberger, E. et al. : In the Human Testis, edited by Resenberg, E., Paulsen, C. A., Plenum Press, New York, p. 439, 1970.
- 6) 大島博幸：日本医師雑誌，65(3)：271, 1971.

- 7) Inano, H. and Tamaoki, B. : *Endocrinology*, **83** : 1074, 1968.
- 8) Ono-imai, K. : *The Gumma J. of Med. Sciences*, XVI, 21, 122, 1967.
- 9) 片山 喬 : *日泌尿会誌*, **53** : 55, 1962.
- 10) 吉田・大島 : *日本内分泌学会東部部会*, 1983.2, 東京.
- 11) Charny, C. W. : *J. Urol.*, **83** : 697, 1960.
- 12) Nelson, W. O. : *J. A. M. A.*, **151** : 449, 1953.
- 13) Robinson, J. N. et al. : *J. Urol.*, **71** : 726, 1954.
- 14) Mancini, R. E. et al. : *J. Clin. Endocrinol.*, **25** : 927, 1965.
- 15) Kiesewetter, W. B. et al. : *J. Ped. Surg.*, **4** : 59, 1969.
- 16) Hösli, S. : *Med. Wschr.*, **101** : 1090, 1971.
- 17) 和久正良 : *日泌尿会誌*, **48** : 149, 1957.
- 18) Baillie, A. H. et al. : *J. Endocrinol.*, **35** : 239, 1966.
- 19) Sengoku, K. : *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.*, **14** : 51, 1967.
- 20) 金子佳雄 : *日泌尿会誌*, **61** : 975, 1970.
- 21) Roland, C. L. : *Invest. Urol.*, **3**(5) : 498, 1966.
- 22) Hatakeyama, S. : *Acta. Path. Japan*, **15** : 155, 1965.
- 23) Schoval, A. S. : *J. Urol.*, **72** : 693, 1954.
- 24) 屋間 哲 : *日泌尿会誌*, **50** : 679, 1959.
- 25) Grove, J. S. : *J. Urol.*, **71** : 6, 735, 1954.
- 26) Engle, E. T. : *Endocrinology*, **16** : 513, 1932.
- 27) Wilkins, L. : *The diagnosis and treatment of endocrine disorder at childhood and adolescence*, C. C. Thomas Co. London, p. 566, 1955.
- 28) Daniel, D. F. : *Abnormal Sexual development* Saunders Co., Philadelphia, London & Toronto, p. 146, 1969.
- 29) 志田圭三 : *泌尿器機能障害とその臨床*, 金原出版, 東京・京都, p. 210, 1964.
- 30) Albert, A. : *J. Clin. Endocrinol.*, **25** : 1119, 1965.
- 31) Levine, L. S. et al. : *Amer. J. Dis. Child/Vol.* 121, Feb. 1971.
- 32) Sizonenko, P. C. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37** : 68, 1973.
- 33) Lee, P. A. et al. : *Am. J. Dis. Child.*, **127**(4) : 530, 1974.
- 34) 松本 泰 : 第61回日本泌尿器科学会総会. 睾丸の形態と機能研究会, 1973年4月, 千葉.
- 35) 玉置文一 : *生化学*, **39** (5) : 1, 1967.
- 36) Johnsen, S. G. : *Acta Endocrinol. Suppl.*, **24** : 17, 1967.
- 37) Steinberger, E. : *Physiol. Rev.*, **51** : 1, 1971.
- 38) 大島博幸 : *ホと臨*, **172** : 101, 1969.
- 39) 玉置文一 : *日本内分泌会誌*, **49**(2) : 105, 1973.
- 40) Madersbacher, H. et al. : *Der Urologe*, **A11** : 210, 1972.
- 41) Scott, L. S. : *J. Reprod. Fertil.*, **2** : 54, 1961.
- 42) Knauth, H. et al. : *Urol. Int. (Basel)*, **15** : 77, 1963.
- 43) Hecker, W. C. et al. : *Dtsch. med. Wschr.*, **92** : 786, 1967.
- 44) Kirschner, M. A. : *Ann. Int. Med.*, **68** : 1336, 1968.

(1974年8月5日受付)