

思春期および成人停留睾丸患者の睾丸機能

—下降側と停留側との比較—

東京医科歯科大学泌尿器科学教室

吉 田 謙 一 郎*

大 島 博 幸**

TESTICULAR FUNCTIONS IN PUBESCENT AND
ADULT PATIENTS WITH CRYPTORCHIDISM

—COMPARISON BETWEEN DESCENDED AND UNDESCENDED SIDE—

Kenichiro YOSHIDA and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

Ten pubescent or adult patients with unilateral cryptorchidism were examined for abnormal findings of the epididymis and of the gubernaculum Hunteri in the undescended sides at orchidopexy. Histological examinations and the experiments for enzyme activities relating to androgen biosynthesis *in vitro* were also performed using biopsied specimen obtained from both sides at the operation and the results for the descended and the undescended sides were compared. The results are as follows. The undescended sides were accompanied by either morphological abnormalities of epididymis or shortening of the testicular blood vessel. Ectopy of the gubernaculum was observed in the undescended side. Both Johnsen's mean score and enzyme activities relating to androgen biosynthesis in the undescended sides were lowered compared to those of the descended sides. One case showed an elevated FSH level in the blood associated with a low Johnsen's score in the descended side and in other case the LH level in the blood was elevated.

These results indicate that not only the spermatogenesis but androgen biosynthesis in the undersended sides are lowered compared to the descended sides. The results, moreover, suggest the possibility of the involvement of congenital testicular disorder even in the descended side of the cryptorchidism.

Key words: Cryptorchidism, Testicular functions, Pubescent and adult

ヒト停留睾丸は男子性器系でもっとも多くみられる先天異常であり Hunter¹⁾により始めて記載されたものである。その臨床的観察ならびに動物実験から停留睾丸をそのまま放置しておくと高度の精子形成障害をおこすことが知られており、この点からヒト停留睾丸の研究は睾丸の精子形成に関する組織学的変化と妊娠

性に関する問題が中心であった²⁾。これに対し睾丸のもうひとつの機能である androgen 生成については、ラットを用いた動物実験で停留側睾丸での androgen 生成能が低下するとの報告がなされているものの³⁾、自然発生するヒト停留睾丸における androgen 生成能については思春期前の症例を中心とした公平の論文⁴⁾をみるにとどまる。

現：* 春日部市立病院泌尿器科

**横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

ヒト停留睾丸における androgen 生成についての検

索がこのように少ないのは、少量の試験切除組織を用いて検索をおこなわねばならないためであり、radio-immunoassay によるステロイド測定をおこなうにしろ、放射線同位元素を用いた追跡実験法をおこなうにしろ、測定精度に問題があったためである。しかしながらわれわれは試験切除した睾丸組織を用いておこなう androgen 生成に関する酵素活性の定量的な検索方法を検討し、ひとつの酵素反応によって得られる代謝生成物と加えた組織量、言いかえると酵素量との関係が直線関係を示し、かつ放射能の測定精度を損わない条件を設定しえた⁵⁾。

今回、この方法を用い初診時すでに思春期ないし成人に達していた片側性停留睾丸患者より両側睾丸を試験切除し、組織検査をおこなった残りの組織を用い、停留側ならびに下降側の睾丸について androgen 生成能を検索し、その組織学的所見と比較検討したので報告する。

被検対象および実験方法

1. 被検対象

東京医科歯科大学泌尿器科を受診した停留睾丸患者のうち、睾丸固定術を受けないまま初診時すでに思春期および成人に達していた10例を被検対象とした。1症例のみは術前に hCG 1,000 IU ずつ3日間、計3,000 IU を投与したが、これ以外の症例はなんら hormone 療法を受けていない。術前検査として3症例に対し血中 LH, FSH, testosterone の測定をおこない、また4症例に対し精液検査をおこなった。手術時に睾丸の停留部位の確認、両側睾丸容積の測定、副睾丸の形態異常および睾丸導帯の付着異常について調べた。

2. 睾丸の組織学的検索、その他

睾丸固定時に試験切除した両側睾丸組織をそれぞれ2つに分け、その1つはただちに Bouin 液にて固定し切片作製後、ヘマトキシリン・エオジン染色にて鏡検に供した。精子形成能は Johnsen の方法⁶⁾により、原則として50個の精細管断面を評価し、その平均値を求めた。しかしながら生検組織が小さく50個の精細管断面の得られなかった症例もある。Leydig 細胞の表現については個々の細胞を島山の分類⁷⁾にしたがい未熟型、成熟型、萎縮型に分け、このうちの多数を占める型をもって表わした。

3. androgen 生成に関する酵素活性の測定

i 酵素液の調整：試験切除して得た睾丸組織の一部は、ただちに氷冷の0.25 M 蔗糖溶液で洗滌、白膜を除去した後秤量し、あらかじめ氷冷にした Teflon-

glass homogenizer で homogenate を作製した。ついでこれを0~4℃にて800×G、20分間遠沈し結合繊維、核を沈渣として除いた後、その上澄を cell-free homogenate として酵素源に用いた。

ii 酵素反応：ベンゼンに溶解した基質ステロイドを反応フラスコに加え、これに propylene glycol を一滴加え、減圧下にてベンゼンを蒸発せしめた。基質ステロイドとして 4-¹⁴C pregnenolone (70×10³ dpm, 1 μg もしくは2 μg)、または 4-¹⁴C 17α-hydroxyprogesterone (70×10³ dpm, 1 μg) を用いた。補酵素としては pregnenolone (以下 P₅ と記す) を基質とした場合は0.125 mg の NADPH と0.25 mg の NAD を、また 17α-hydroxyprogesterone (以下 17α-P₄ と記す) を基質とした場合には0.125 mg の NADPH を0.005 M MgCl₂ および0.25 M Tris buffer (PH 7.4) を含む0.25 M 蔗糖溶液1 ml に溶解し加えた。組織重量として50 mg に相当する cell-free homogenate を上記の補酵素を含むフラスコに加え酵素反応を開始せしめた。反応液の量は3 ml に調整し37℃、O₂:CO₂=95:5の気相下にて一定の振動を加えつつ20分間酵素反応をおこなわしめた。

iii 酵素反応の停止および生成物の抽出分離ならびに生成物の放射能測定：これらについては大島ら⁵⁾がおこなった方法に従った。

iv 生成物の同定：分離した生成ステロイドに、それに対応する無標識ステロイドの標品を一定量加え、さまざまな組み合わせの溶媒を用い繰返し再結晶をおこない、結晶重量に対する比放射能が一定であることにより生成物の同定をおこなった。この方法により生成物が確認された後の実験では生成物を acetyl 化あるいは酸化して標品と同じ反応を示すことにより同定した。

v 酵素活性の表現：酵素活性は、ある基質が最初にその酵素作用を受けて生じる代謝物の総量をもって表現した。4³β-hydroxysteroid dehydrogenase (以下 4³β-HSD と記す) 活性は P₅ より生成される 4³-oxo steroids、すなわち progesterone (以下 P₄ と記す)、17α-P₄、androstenedione (以下 A-dione と記す)、testosterone (以下 T と記す) の総和をもって表現し、17α-hydroxylase (以下 17α-PHase と記す) 活性は P₅ から生成される 17α に水酸基が導入されたことによって生じる生成物、すなわち 17α-hydroxy-pregnenolone (以下 17α-P₅ と記す)、dehydroepiandrosterone (以下 DHEA と記す)、4⁵-androstenediol、17α-P₄、A-dione、T の総和をもって表現した。C17-20 lyase 活性は 17α-P₄ から生成される

Table-1

Case	Age	Undescended side	Classification by Hiruma	Testicular Volume(ml)		Johnsen's score		Morphology of Leydig cells	
				undescended	descended	undescended	descended	undescended	descended
1	12	left	II	4.5	4.5	6.0	6.0	immature	immature
2	12	right	II	5.5	4.5	7.0	6.0	immature	immature
3	15	right	I	15.0	8.5	8.0	7.0	mature	mature
4	20	left	II	10.0	3.0	7.3	2.8	mature	immature
5	21	left	II	14.0	7.0	8.3	1.9	mature	mature
6	22	right	I	14.0	8.0	8.7	4.2	mature	immature
7	27	left	I	15.0	6.5	7.5	3.5	mature	mature
8	27	right	II	14.0	6.0	8.1	3.0	mature	immature
9	36	right	I	14.0	11.0	8.3	3.5	mature	atrophic
10	41	right	II	15.0	5.0	8.0	2.1	mature	immature

C19 steroids, すなわち A-dione と T の総和をもって表現した。

4. 試薬

^{14}C -標識ステロイドは New England Nuclear (Boston, Mass, U.S.A.) および Radiochemical centre (Amersham, England) 製のもので使用前に chromatogram にてその純度を確認した。NADPH および NAD は Sigma 製のものをを用いた。有機溶媒は使用前に再結晶して用いた。

5. 統計学的処理

有意差検定は two sample t-test によりおこなった。測定値は平均±標準誤差で表わした。

成 績

下降側および停留側の睾丸容積ならびに停留部位を Table 1 に示す。下降側睾丸の容積は12歳の2例では4.5 ml および5.5 ml であるが、15歳の症例3では15 ml と成人 level に達している。これ以降の年齢では14~15 ml の大きさを示し、正常成人 level を呈したが、症例4のみは10 ml とやや小さい。停留側は12歳では2例とも4.5 ml と下降側とほぼ同等の容積を示す。下降側と停留側との睾丸容積差は15歳以降で著明となる。

生検睾丸の組織学的所見は、Johnsen's score についてみると12歳の症例1, 2 および15歳の症例3では下降側および停留側とも同様の値を示すが、これ以上の年齢、すなわち成人例では停留側における score の低下が特徴的である（下降側： 8.0 ± 0.2 , 停留側： 2.7 ± 0.3 , $P < 0.05$ ）。また、屋間の分類⁸⁾のI度（以

下 Grade I と記す）における停留側睾丸の Johnsen's score は3.5以上を示すがII度（以下 Grade II と記す）における、それは3.0以下を示し有意の差を示す（Grade I : 3.7 ± 0.2 , Grade II : 2.5 ± 0.2 , $P < 0.05$ ）。

Leydig 細胞の形態は、12歳例では2例とも両側、未熟型を呈しているが、これ以上の年齢では全例とも下降側は成熟型を示す。これに対し停留側は症例3, 5, 8のごとく成熟型を示すものもあるが、未熟型を示すものが多く、また症例9のごとく萎縮型を示すものがあつた。

Table 2 に血中 hormone level および精液検査所見を示す。症例数は少ないが血中 T level は3例とも正常域であった。LHの上昇は症例6でみられており、症例7においてはFSHの上昇がみられている。精液検査では症例7, 8で軽度の乏精子症を示した。

停留側睾丸における副睾丸の形態異常および睾丸導帯の付着異常の有無について Table 3 に示した。副睾丸の形態異常のあったものは10例中9例であり、睾丸導帯の付着異常は恥骨や陰囊上縁に付着したもので検索された6例のうち5例に認められた。睾丸導帯の付着異常のみられなかった症例1は睾丸血管系の發育不全を有しており、この症例は手術的に充分陰囊内まで睾丸を下降させることができなかった。

睾丸組織50 mg あたりで求めた androgen 生成に関与する酵素群活性に対し、睾丸容積を剰じ、睾丸あたりの活性を算出した (Table 4)。症例2および8では基質 P_5 を1 μg 用いたが、他症例では2 μg 用いている。なお症例2では術前3日間に hCG 1,000

Table 2. Hormone level in the blood and semen analysis

Case	Blood hormone level			Semen analysis	
	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	T(ng/dl)	density(10^6 /ml)	volume(ml)
3	—	—	—	62	4.0
6	33.0	18.0	737	80	3.0
7	12.0	34.0	309	24	2.0
8	—	—	—	32	3.2
10	9.3	14.0	436	—	—

LH: normal range; 3.5-15.5 mIU/ml

FSH: normal range; 1.9-21.8 mIU/ml

testosterone: normal range; 300-800 ng/dl

Table 3. 副睾丸の形態異常および睾丸導帯の付着異常について

Case	副睾丸の形態異常	睾丸導帯の付着異常
1	無	無(血管發育不全)
2	有	—
3	有	—
4	有	有
5	有	—
6	有	有
7	有	有
8	有	有
9	有	—
10	有	有

IU/日 の投与をおこなった。

P₅を基質として求めた 4 β 3 β -HSD と 17 α -OHase 活性について停留側と下降側で比較すると、両側睾丸とも等しい容積を示した12歳の症例1では下降側に比し停留側での酵素活性の上昇がみられる。これに対し同じ12歳でも hCG 投与をおこなった症例2では基質 P₅を1 μ g 用いたにもかかわらず P₅を2 μ g 用いた症例1に比し両酵素活性とも両側睾丸において高値を示す。なおこの症例2は症例1と異なり停留側の睾丸容積低下がみられているが、停留側の酵素活性は下降側に比し低下していた。これ以上の年齢においては全例とも停留側の酵素活性は下降側に比し低下していた。C17-20 lyase も下降側に比し停留側での活性低下がみられた。

基質 P₅を2 μ g 用いた7症例と基質 17 α -P₄を1 μ g 用いた7症例について下降側および停留側での酵素群

活性の有意差検定をおこなった。酵素群活性は有意の差で停留側での低下がみられた (4 β 3 β -HSD; 下降側: 12.0 $\pm$ 1.8, 停留側: 4.9 $\pm$ 0.8, P<0.05. 17 α -OHase; 下降側: 27.9 $\pm$ 4.1, 停留側: 14.5 $\pm$ 2.2, P<0.05. C17-20 lyase; 下降側: 8.6 $\pm$ 0.9, 停留側: 3.4 $\pm$ 0.7, P<0.05. 数値の単位は nmoles).

停留側における酵素群活性の Grade I および II 間の比較では有意差はないが, Grade II がやや低下傾向を示す (4 β 3 β -HSD; Grade I : 5.9 $\pm$ 1.1, Grade II : 3.6 $\pm$ 0.7. 17 α -OHase; Grade I : 32.9 $\pm$ 4.5, Grade II : 12.8 $\pm$ 2.5. C17-20 lyase; Grade I : 4.6, Grade II : 2.8 $\pm$ 0.7. N.S., 数値の単位は nmoles).

個々の症例における下降側と停留側の睾丸あたりの酵素活性を加算し 4 β 3 β -HSD および 17 α -OHase につき、個体あたりの活性の年齢的変動を実験条件の異なる症例2と8を除いた残りの7例について検討した。Fig. 1 に示すごとく 4 β 3 β -HSD 活性は12歳例では、まだ低い15歳例では、ほぼ成人 level に達し、21~27歳を頂点とし36歳例および41歳例では下降傾向を示した。17 α -OHase 活性は12歳例では、まだ低値を示すが、15歳以上成人例ではこれより高値を示す。しかしながら症例による変動が大きく成人例において症例5, 7のごとくやや低値を示すものもみられた。

考 察

停留睾丸の頻度は出生後、成長するにしたがい減少する。Scorer⁹⁾は未熟児では出生時の21%に、満期産の新生児の2.7%に、生後9カ月では0.8%に認めるとしており、Ward¹⁰⁾, Johnson¹¹⁾らによれば思春期では0.2~0.4%にみられるとしている。このことは停留睾丸と診断されても、その多くが移動性睾丸であり、

Table 4. Enzyme activities related to androgen biosynthesis

Case	$\Delta^5\beta$ -HSD		17 α -OHase		C ₁₇₋₂₀ lyase	
	undescended	descended	undescended	descended	undescended	descended
1	3.7	5.4	9.1	11.0	—	—
2 ²⁾	10.0	7.2	24.1	16.1	5.1	—
3	12.9	4.9	41.0	25.3	—	—
4	—	—	—	—	5.2	1.8
5	17.8	2.7	22.3	8.5	11.6	—
6	13.6	8.4	42.8	18.0	8.4	4.6
7	17.9	3.0	23.0	10.0	9.9	—
8 ³⁾	5.6	1.1	31.1	12.1	9.0	3.7
9	7.8	7.4	24.8	18.8	11.1	—
10	10.4	2.8	32.4	9.6	—	—

1): nmoles/20 min/testis

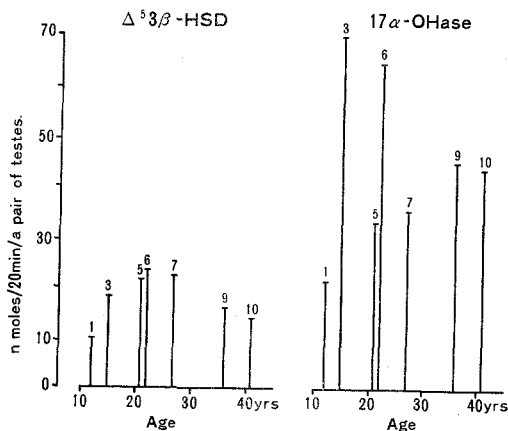
2): 基質の pregnenolone 量 1 μ g, hCG 1,000 IU/day $\times$ 3 days3): 基質の pregnenolone 量 1 μ g

Fig. 1. グラフ上の番号は症例番号を示す

年齢とともに自然下降する例が多いためと思われる。注意深い診察により睾丸下降を障害する物理的因子のある停留睾丸とこれのない移動性睾丸の鑑別は可能であり、下降の物理的障害を有するものは手術が必要となる。われわれの症例では検索された全例で睾丸導帯の付着異常もしくは血管系の短縮という物理的下降障害因子を有していた。

停留側における精子形成障害については温熱障害²⁾によるとされており、加齢とともに高度の精子形成障害を生じる。われわれの症例でみると成人例では高度の精子形成障害を有するが、12歳および15歳の症例では停留側での Johnsen's score は、むしろ成人例よ

り高値を示す。このことは停留側では思春期以降、年齢を経るにしたがい、進行性に精細胞の退行変性を生じ、その結果成人例では思春期例よりも精子形成能が低下することを示しているものと思われる。停留部位の高い Grade II の睾丸における Johnsen's score が Grade I より低いことは本症における精子形成障害の一因が温熱障害であることを裏づけている。

いっぽう、停留睾丸を早期に手術しても成人後の妊娠性は必ずしも高くはない¹²⁾。このことは停留側のみならず下降側においても睾丸機能不全の内在を示唆しているものと思われる。本研究における症例の停留側では副睾丸の形態異常もしくは睾丸血管系の發育不全が記載例の全例でみられている。副睾丸が胎生期睾丸より作られる testosterone の標的器官であり、栄養血管はそれが養う臓器により誘導されることを考えると、このような事実は停留側睾丸の機能不全を語るものと思われる。症例6では血中 LH が正常値の2倍以上を示したこと、症例7では血中 FSH の増加と下降側の Johnsen's score が7.5と低値を示したことは下降側にも睾丸機能不全のあることを示唆したものと思われる。

停留睾丸患者の androgen 生成についての検索は LH-RH または gonadotropin 負荷試験¹³⁾や血中、尿中 hormone level の測定^{14,15)}から思春期以降 testosterone 生成が減少することが示唆されている。実際ラットを用いた実験的両側停留睾丸では有意の差

で副性器重量の低下がみられる³⁾。同ラットの androgen 生成に関与する酵素活性についても睾丸あたりで比較すると停留側における $\Delta^5 3\beta$ -HSD, 17α -OHase, C17-20 lyase および 17β hydroxysteroid dehydrogenase の活性低下が有意に認められている³⁾。いっぽう、ヒト停留睾丸における下降側と停留側との酵素活性を比較したものは少なく、わずかに公平が思春期前の停留睾丸を中心として下降側と停留側とでの P_4 からの T 生成能を検討しているにすぎない⁴⁾。しかし、この実験法を検討すると incubation 後の基質 P_4 がほとんど消費されており、このため代謝機能の差をみるには適当ではなく、またヒト睾丸におけるおもな T 生成経路が DHEA を経る Δ^6 route¹⁶⁾ であるという点から P_4 を基質とした場合、はたして本来の T 生成能を反映するかという問題がある。われわれは前立腺癌で除睾丸した組織を用い、生成物の量と酵素源としての睾丸組織量および incubation 時間の関係を検討し、25~100 mg の組織を用いても直線関係が保たれる条件を設定¹⁷⁾し、この方法を用いて今回酵素活性の比較をおこなった。加齢睾丸の場合基質 P_5 を $1\mu\text{g}$ 用いた場合、酵素源としての睾丸組織量が 100 mg であっても反応終了時に基質量は充分残存し、この範囲内であれば酵素活性は睾丸組織量と比例関係を示すが¹⁸⁾、成人例では基質 P_5 を $1\mu\text{g}$ 用いた場合、睾丸組織 50 mg を酵素源としても反応終了時に残存する基質量は著明に減少する。すなわち思春期および成人例では $\Delta^5 3\beta$ -HSD ならびに、もしくは 17α -OHase 活性が加齢睾丸に比し高いわけであり、基質消費が大きい場合算出される酵素活性はみかけ上低下する。そこで症例 2, 8 以外の実験では基質 P_5 を $2\mu\text{g}$ とした。この場合反応終了時の基質残存は 50% 以上であり、この条件であれば酵素活性の比較は可能と判断した。これに対し基質 17α - P_5 の代謝は活発ではなく成人例においても $1\mu\text{g}$ で充分であった。このことはひとつにはヒト睾丸内では 17α - P_4 から A-dione への代謝は弱く、おもな経路ではないのに対し P_5 から 17α - P_5 を経ておこなわれる代謝は活発であることを反映しているものと思われる。以上のように実験法を検討した上でヒト停留睾丸においてもラット実験の停留睾丸と同様、停留側において $\Delta^5 3\beta$ -HSD, 17α -OHase および C17-20 lyase 活性が有意に低下することが確認された。組織学的に停留側での Leydig 細胞が未熟型を示すものが多いことも停留側での活性低下を裏づけるものであろう。

症例 1 の 12 歳例は他症例と異なり下降側より停留側での酵素活性が高値を示したが、これは androgen

生成に関与する酵素群活性の optimal temperature は 45°C 近くであり、 $20\sim 45^\circ\text{C}$ の間であれば酵素活性は温度と比例関係を示す¹⁷⁾ ことに由来しているのかも知れない。すなわち停留側において上昇した組織内温度が思春期の発現とともに induction された酵素活性を一時的に増加させたものと思われる。しかしこれ以降年齢を長じるにつれて停留側と下降側における androgen 生成はあきらかに停留側で低下し、同じ 12 歳例であっても症例 2 でみられるごとく停留側が下降側より小さい容積を示す様になると hCG に対する睾丸の反応性も停留側で低下する。

結 語

思春期および成人停留睾丸患者について下降側と停留側を比較すると精子形成能のみならず androgen 生成に関与する酵素群の活性も停留側では低下が認められた。

停留側睾丸は副睾丸の形態異常もしくは睾丸血管系の短縮など胎生期での睾丸機能不全を思わせる異常を合併しており精子形成能および androgen 生成に関与する酵素群活性の低下は内在する睾丸機能不全にさらに温熱障害という二次的要因が加わったためと考えられた。

下降側睾丸も本症患者においては Johnsen's score や血中 hormone level より睾丸機能不全を内在している可能性のあることを指摘した。

文 献

- 1) Lewis LG: Cryptorchidism. J Urol 60: 345~356, 1948. より引用
- 2) 和久正良: 停留睾丸の研究. 日泌尿会誌 48: 149~186, 1957
- 3) Inano H and Tamaoki B: Effect of experimental cryptorchidism on testicular enzymes related to androgen formation. Endocrinology 83: 1074~1082, 1968
- 4) 公平昭男: 停留睾丸の内分泌学的研究. 日泌尿会誌 67: 785~821, 1976
- 5) 大島博幸: Androgens の生成, 代謝とその調節機構. 日本医師会雑誌 65: 271~295, 1971
- 6) Johnsen SG: Testicular biopsy count, a method for registration of spermatogenesis in human testis, normal values and results in 355 hypogonadal males. Hormone 1: 1~25, 1970
- 7) Hatakeyama S, Sengoku K and Takayama

- S: Histological and submicroscopic studies on arteriolar hyalinosis of the human testis. Bull Tokyo Med Dent Univ **13**: 511~530, 1966
- 8) 昼間 哲：停留睾丸の臨床病理学的研究，特にその成因に関する考察. 日泌尿会誌 **50**: 679~705, 1959
- 9) Scorer CG: The descent of the testis. Arch Dis Childh **39**: 605~609, 1964
- 10) Ward B: The absent testicle. Brit Med J **1110**: 5179, 1960
- 11) Johnson WW: Cryptorchidism. JAMA **113**: 25~27, 1939
- 12) Mandersbacher H, Kovesdi S and Frick J: Zur Fertilität beim einseitigen Kryptorchismus. Der Urologe A **11**: 210~212, 1972
- 13) Lipshultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS and Synder PJ: Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. New Engl J Med **295**: 15~18, 1976
- 14) Atkinson PM, Epstein MT and Rippon AE: Plasma gonadotropins and androgens in surgically treated cryptorchid patients. J Pediatr Surg **10**: 27~33, 1975
- 15) Waaler PE: Endocrinological studies in undescended testes. Acta Pediatr Scand **65**: 559~564, 1976
- 16) Yanaihara T and Troen P: Studies of the human testis. I. Biosynthetic pathways for androgen formation in human testicular tissue in vitro. J Clin Endocrinol Metab **34**: 783~792, 1972
- 17) Oshima H and Ochiai K: On testicular 17-hydroxysteroid oxidoreductase product activation of testosterone formation from androstenedione in vitro. Biochim Biophys Acta **306**: 227~236, 1973

(1983年5月27日迅速掲載受付)