

不妊男子の環境因子および生活史にかんする研究

第1篇：男子不妊症患者の出生時父母年令，出生順位，
同胞罹患率，近親結婚率にかんする調査成績

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

小 松 洋 輔
友 吉 唯 夫

ENVIRONMENTAL FACTORS AND LIFE HISTORY OF THE INFERTILE MALES

PART I. : PARENTS' AGE, BIRTH RANK, AFFECTED
SIBLINGS, AND CONSANGUINITY

Yosuke KOMATSU and Tadao TOMOYOSHI

Four hundreds and sixty-five infertile men with idiopathic spermatogenic failure were investigated as to their parental age at birth, birth rank, and percentage of consanguinity and affected siblings. Maternal age at birth showed no significant difference between the groups of azoospermia, oligozoospermia, normospermia and the general population.

In fifty-two men with germ cell aplasia, the maternal age at birth showed no difference from the general population although some older age was expected as in Down's syndrome.

Paternal age, birth rank, rate of consanguinity and affected siblings also showed no significant data.

緒 言

男子不妊症を病態別にみた場合，その大部分を占めるのは，造精機能障害に基づくと考えられるものである。しかしながら，造精機能障害の病因を明らかにしている場合は，きわめて少なく，多くの場合は，その病因が不明である。

一般に先天性異常を含めて，疾患の発病には，感染，中毒などの種々の環境要因の作用が大きいと考えられるが，一方では遺伝的要因によって支配される体質的な素因が存在し，両者が相まってはたらいているといわれる²⁸⁾。すなわち，環境要因としての外因の影響を受けやすい体質（素因）を内因としてもっているものに疾患が発現すると考えられている。

いわゆる特発性造精機能障害の病因を解明する場合にも，両者の要因を追求していくという方法が必要である。

男女とも，年令の増加，高令化にともなって，その

生殖細胞において，突然変異率の増加，染色体不分離の誘発因子の蓄積がおこることが推測され，子の種々の先天性異常の発現，流産，死産，罹病性の増加などが，その結果としておこることが考えられている。これらの異常は，また，出生順位にも関連するといわれ，母体における胎内環境要因の変化，生後の家庭内環境などが，子に影響する因子として挙げられる。

われわれは男子不妊症患者の生活歴より，種々の環境要因と考えられるものを調査しているが，今回は，患者の出生前の広義の環境要因として，また，遺伝的要因として患者の体質にはたらく因子として，患者の出生時の父および母の年令，出生順位，両親の近親結婚率，同胞罹患率の4項目について調査したので，その結果について報告する。

資料および調査方法

調査の対象は1967年から1970年の4年間に京都大学医学部泌尿器科学教室不妊外来を訪れた患者で，精

Table 1. 465例の出生年度別，精子数別分類

出生年度	無精子症		乏精子症		正 常 ($40 \times 10^6/\text{m}\ell$ 以上)
	精細胞欠如型	造精機能停止型	高 度 ($10 \times 10^6/\text{m}\ell$ 以下)	軽 度 ($10 \sim 40 \times 10^6/\text{m}\ell$)	
1923	1				
1924	1	1			
1925			1		2
1926		1		1	
1927					2
1928			3	1	4
1929	1	2	1	4	1
1930	1	2	3	2	4
1931	2		4	2	2
1932	2		5	5	9
1933	4	1	6	11	8
1934	3	3	8	7	9
1935	2	3	14	12	10
1936	6	1	3	17	10
1937	7	2	6	9	22
1938	2	3	11	5	14
1939	7	1	13	7	13
1940	7	3	6	11	15
1941	4	1	12	12	17
1942	3		6	7	4
1943	1	1	2	4	2
1944	3		3	5	6
計	57	25			
	82		107	122	154

路の閉塞ないし欠如，間脳・下垂体異常によるものを含む類官宦症，性染色体異常，X線照射，ムンプス睾丸炎による造精機能障害などの病因の明確なものを除外し，かつ2年以上の不妊期間のある患者である。これらの患者の診療記録より，生年月日，出生時における父および母の年令，出生順位，同胞における不妊の有無，両親の近親婚の有無について，患者の記述が確実におこなわれた465名を調査資料とした。

465名の生年度別ならびに精液所見別の分類はTable1のごとくである。なお，無精子症は精路閉塞による可能性を除外するため，睾丸生検によって，精細胞欠如型，造精機能停止型の組織像を示すものに限った。

統計学分析は対照とする資料が得られた出生時母年令についてのみおこなった。

方法は1937年より1944年にわたる厚生省編「人口動態統計」²⁹⁾より各年度別の母親年令別男子出生児数について，母親の年令別5才階級分布の割合を算出

し (Table2)，全国平均を患者の生年度別および母親の年令別に標準化して期待値を求め，これを対照として，観察値との差の有意性を χ^2 comparison によって検定した。なお，本邦では1936年以前および1944年，1945年についての母親の年令別出生児数に関する資料がないため，1936年以前に出生したものは1937年に，1944年以降に出生したものは1943年に含めて，期待値を求めた。

結 果

1. 母親の年令

イ) 無精子症群 (Table3-a, b)

Table3-aは無精子症82例について，出生時母親の年令別5才階級分布および，それぞれに対して，一般集団から求められる期待値を示したものである。

無精子症群の出生時母年令の平均は28.99才であり，これは一般集団の28.74才に一致し，統計学的に有意の差を認めない。

Table 2. 年度別、男子出生児の母年令期待値

母年令 年 度	≤19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45≤	計
1937	0.028	0.248	0.308	0.213	0.144	0.052	0.007	1.000
1938	0.022	0.255	0.347	0.241	0.121	0.036	0.005	1.000
1939	0.022	0.219	0.315	0.229	0.152	0.056	0.007	1.000
1940	0.022	0.210	0.318	0.240	0.148	0.055	0.007	1.000
1941	0.005	0.139	0.317	0.272	0.169	0.083	0.014	1.000
1942	0.020	0.210	0.307	0.249	0.148	0.059	0.007	1.000
1943	0.014	0.203	0.300	0.255	0.156	0.061	0.007	1.000
1946	0.023	0.220	0.308	0.250	0.150	0.043	0.006	1.000

Table 3-a. 無精子症の出生時母年令

母年令	(i) 観 察 値	(ii) 期 待 値	(i)-(ii)	χ^2
15~19	0 (0.%)	1.97 (2.4%)	-0.81	0.03
20~24	20 (24.4%)	18.84 (23.0%)		
24~25	26 (31.7%)	25.60 (31.2%)		
26~29	21 (25.6%)	18.52 (22.6%)	+2.48	0.33
30~34	7 (8.5%)	12.00 (14.6%)	-5.00	2.08
35~39	7 (8.5%)	4.47 (5.5%)	+2.53	1.43
40~44	1 (1.2%)	0.60 (0.7%)	+0.40	0.44
計	82 (99.9%)	82.00 (100%)		4.32*
平均母年令	28.99±2.91	28.74±2.93		

* d.f.=5 P>0.5

Table 3-b. germ cell aplasia の出生時母年令

母年令	(i) 観 察 値	(ii) 期 待 値	(i)-(ii)	χ^2
15~19	0	1.20 (2.3%)	-0.96	0.03
20~24	12 (23.1%)	11.76 (22.6%)		
25~29	16 (30.7%)	16.23 (31.2%)		
30~34	16 (30.7%)	11.94 (22.9%)	+4.06	1.38
35~39	3 (5.8%)	7.67 (14.7%)	-4.67	2.85
40~44	4 (7.7%)	2.89 (5.5%)	+1.11	0.43
45~	1 (1.9%)	0.39 (0.7%)	+0.61	0.95
計	52 (99.9%)	52.28 (99.9%)		5.68*
平均母年令	29.46±6.16	29.22±6.24		

* d.f.=5 p>0.5

無精子症のうち、睪丸組織像、臨床所見より germ cell aplasia と考えられた 52 例について、その出生時母年令を検討した。germ cell aplasia 52 例の出生時母年令の平均は 29.46 才であり、一般集団の 29.22 才とのあいだに有意の差を認めない。(Table 3-b).

ロ) 高度の乏精子症群 (Table 4)

Table 4 に 107 例の出生時母年令の年令別 5 才階級分布およびそれぞれの期待値を示した。28.85 才とい

う、この群の母年令平均は一般集団 29.21 才とのあいだに有意差を認めない。

ハ) 軽度の乏精子症群 (Table 5)

軽度の乏精子症 122 例の母年令平均は 28.83 才で、一般集団の 29.22 才に対して、有意の差を認めない。

ニ) 精子数正常群

この群についても、一般集団の平均母年令とのあいだに有意の差は認められない。

Table 3 — c. Germ cell aplasia の出生時父年令

父 年 令	数
15～19	0
20～24	4 (8.2%)
25～29	10 (20.4%)
30～34	18 (36.7%)
35～39	13 (26.5%)
40～44	3 (6.1%)
45～	1 (2.0%)
計	49 (99.9%)
平均父年令	32.5±5.0

これらの結果はいずれも、男子不妊症患者の出生時の母親の平均年令は一般集団における男子の出生時の母親の平均年令と一致し、有意の差がないことを示した。

2 父親の年令 (Fig. 1, Table 3-c)

本邦においては、今回の調査対象とした年代 (1944 年以前) では、父親の年令別出生児数に関する統計がなく、対照とする資料が得られなかったため、各群のあいだの比較にとどまった。

男子不妊症患者の出生時の父親の平均年令は 33～34 才にあり、4 群のあいだに有意の差を認めない。また、germ cell aplasia 49 例の出生時父年令は 32.5

Table 4. 高度乏精子症の出生時母年令

母 年 令	(i) 観 察 値	(ii) 期 待 値	(i)-(ii)	χ^2
15～19	4 (3.7%)	2.44 (2.3%)	+1.56	1.00
20～42	26 (24.4%)	24.24 (22.6%)	+1.76	0.13
25～29	29 (27.1%)	33.57 (31.3%)	+4.57	0.62
30～34	31 (29.0%)	24.60 (23.0%)	+6.40	1.67
34～39	9 (8.4%)	15.65 (14.6%)	-6.65	2.83
40～44	7 (6.5%)	5.91 (5.5%)	+1.09	0.20
45～	1 (0.9%)	0.81 (0.7%)	-0.19	0.44
計	107 (100%)	107.23 (100%)		6.89*
平均母年令	28.85±2.56	29.21±2.53		

*d.f. = 6 $p > 0.5$

Table 5. 軽度乏精子症の出生時母年令

母 年 令	(i) 観 察 値	(ii) 期 待 値	(i)-(ii)	χ^2
15～19	0 (0%)	2.86 (2.3%)	-0.46	0.01
20～24	31 (25.4%)	27.68 (22.6%)		
25～29	37 (30.3%)	37.94 (31.0%)		
30～34	32 (26.2%)	27.87 (22.8%)	+4.13	0.61
35～39	16 (13.1%)	17.98 (14.7%)	-1.98	0.22
40～44	6 (4.9%)	6.82 (5.6%)	-1.3	50.39
45～	0 (0%)	0.93 (0.8%)		
計	122 (99.92%)	122.08 (99.8%)		1.25*
平均母年令	28.83±1.90	29.22±1.84		

*d.f. = 4 $p > 0.9$

才であった。

3. 出生順位 (Table 7-a～d)

出生順位を同胞の数別に調べたものが Table 7-a～d であるが、各群とも一定の傾向を見いださなかった。この項目についても、対照となる出生順位別出生児数に関する統計がなく、一般集団との差を検定することができなかった。

4. 近親結婚率および同胞罹患率 (Table 8)

両親の近親婚の頻度は全症例では 0.9%，高度の乏精子症群では 2.8% で最も高い頻度であった。一般集団における近親婚の頻度は年代および地域によって、その頻度はかなり幅があると考えられるが、一般集団における頻度に関する一、二の報告 (30～33) に比較すると、男子不妊症群の 0.9% という頻度は高くないと考

Table 6. 精子数正常群の出生時母年齢

母 年 令	(i) 観 察 値	(ii) 期 待 値	(i)-(ii)	χ^2
15~19	2 (1.3%)	3.15 (2.3%)	-1.55	0.68
20~24	41 (26.6%)	34.97 (22.6%)	+6.03	1.04
25~29	57 (37.0%)	48.27 (31.3%)	+8.73	1.58
30~34	32 (20.8%)	35.29 (22.8%)	-3.29	0.31
35~39	14 (9.1%)	22.53 (14.6%)	-8.53	3.23
40~44	8 (5.2%)	8.50 (5.5%)	-1.66	0.29
44~	0 (0)	1.16 (0.8%)		
計	154 (100%)	154.27 (99.9%)		7.13*
平均母年齢	28.27 ± 1.75	29.20 ± 1.69		

* d.f.=5 $p > 0.3$

Fig 1. 出生時の父親の年齢

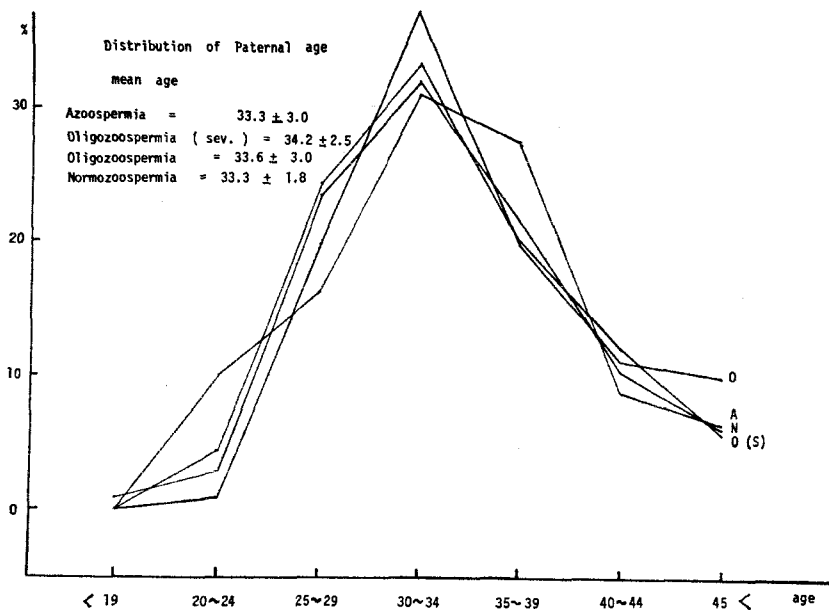


Table 7—a. 無精子症の出生順位

同胞順位	同 胞 数										計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
第1子	4	1	10	11	2	1					29
第2子		5	9		1	7			1		23
第3子			6	5	3						14
第4子				2		1	1				4
第5子					1	1		1			3
第6子						1	1		1	1	4
第7子							3				3
第8子											0
第9子									1		1
	4	6	25	18	7	11	5	1	3	1	82

Table 7—b. 乏精子症（高度）の出生順位

出生順位	同 胞 数									計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
第1子	7	5	10	7	3					32
第2子		8	9	3	7	1	2		1	31
第3子			7	3	6	1	1	1		19
第4子				5	1	2				8
第5子					3	5	2			10
第6子						3			1	4
第7子							2			2
第8子									2	2
計	7	13	26	18	20	12	7	1	4	108

Table 7—c. 乏精子症（軽度）の出生順位

出生順位	同 胞 数									計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
第1子	7	7	6	5	2	3	2	2		34
第2子		12	10	5	5	5	2	1		40
第3子			9	3	2	1	2			17
第4子				5	4		3		1	13
第5子					6		2	1		9
第6子						3	1			4
第7子							2	1		3
第8子								1		1
第9子									1	1
計	7	19	25	18	20	12	14	6	2	122

Table 7—d. 精子数正常群の出生順位

出生順位	同 胞 数											計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
第1子	10	8	13	7	4	4	1		1			48
第2子		7	10	8	10	1	1					37
第3子			5	5	6	7	3	2	2			30
第4子				7	6	7	2		1			23
第5子					3	4	2	1	1			11
第6子							3			1		4
第7子							1					1
第8子									1		1	2
第9子												
第10子									1			1
計	10	15	28	27	29	23	13	3	6	2	1	146

Table 8. 近親結婚率ならびに同胞罹患率

		近親結婚率	同胞罹患率 *
無精子症	82	0	1 (1.3%)
乏精子症 (高度)	107	3 (2.8%)	4 (3.7%)
乏精子症 (軽度)	122	0	0
精子数正常	154	1 (0.7%)	0
計	465	4 (0.9%)	5 (1.1%)

同胞を1名以上もつもの437名について

えられる。

同胞に患者と同じく不妊男子が出現する頻度を同胞を1名以上有する437例について調べた。不妊の同胞を有する患者は437例中5例で、同胞罹患率は1.1%となった。ただし、同胞の性別、結婚の有無が明らかでないで、実際の同胞罹患率は、これより、やや上まわるものと考えられる。

考 察

出生時の親の年令と子の異常との密接な関係が明らかにされているのは、染色体異常に基づく疾患および先天性奇形である。

Down 症候群が母の高令と関係があるという事実は細胞遺伝学的な知見が得られるまえから、すでに知られていた^{1,2)}。本邦においても、Down 症候群の中でも12-trisomy 型とmosaic 型が、とくに母の高令と有意の関係があることが明らかにされた^{3,5)}。

Klinefelter 症候群についても、出生時の母の年令が一般集団にくらべて、高いことが報告されている^{4,23,24)}。

父の年令については、Down 症候群^{3,5,6)}、Klinefelter 症候群⁴⁾とも、その発生との間に有意の関係が認められていないが、軟骨異栄養症では父の年令が高いことが報告されている²⁾。

また、Down 症候群の出生順位は第1子が多いといわれる³⁾。

Newcombe^{7~9)} (1964 a, 1964 b, 1965) は国際疾病分類による疾患について、患者の出生時の父母年令、出生順位、父母の年令差との関連を統計学的に検討した成績を報告した。これによれば、疾患全体についてみれば、子が罹病する危険率は、父の年令が45才以上である場合に高く、母の年令、父母の年令差の影響を除外しても、なお有意に高い。さらに疾患別に分析すると、先天性異常(中枢神経系奇形、感覚器奇形)および呼吸器疾患の部類で父の年令が高いことがしめされた。母の年令の影響については、19才以下の若い母および35才以上の高令の母の子に疾患全体

について罹病する危険率が高いこと、疾患別ではDown 症候群に伴った精神障害群に母の年令が高いこと、出生順位に関しては第1子と順位の高いものに罹病性が高いことなどが認められた。

親の年令が子に影響する要因として、これまで種々のものが推定されている。ひとつは生物学的要因として、年令に伴う親の生殖細胞の変化である。父親においては高令による精細胞の突然変異率の上昇^{2,9)}、突然変異の蓄積¹⁰⁾、異常な精子の淘汰減弱¹¹⁾などが挙げられる。母親側についても、高令によって卵の突然変異率の上昇⁷⁾、卵の過熟による染色体不分離などの変化^{12,13)}、子宮粘膜の変化による胎内環境の悪化^{14,15)}、が考えられている。Newcombe はこのほか、両親の年令差の大きさから、population heterogeneity による影響を想定している。他の要因は子の生後の生活環境に影響する社会経済的要因で、若い母親、出生順位による影響は、生物学的要因よりも、この要因によるところが大きいといわれる^{7,8)}。

造精機能障害に関連した疾患の発現と両親の年令との関係について調べられたものは、先述の性染色体異常にもとづく、Klinefelter 症候群のほか、germinal cell aplasia¹⁶⁾ (Sertoli only syndrome³⁴⁾、Del Castillo syndrome¹⁷⁾がある。

Ferguson-Smith ら⁴⁾ (1963) は、少数例ではあるが、germinal cell aplasia の患者の出生時の両親の年令を調べ、母親の年令が一般集団より高いという興味ぶかい結果を報告した。

germinal cell aplasia の病因については、現在なお、明らかでなく、先天性に精細胞のみを欠如しているのか^{18,23)}、あるいは後天性になんらかの障害をうけて、精細胞の変性、脱落が起こり、最終的に精細胞を欠く状態になったものか^{22,24)}、いずれかを決定する証左を欠いている。本症の性染色体構成には異常がないことが報告されている^{19~21)}。

Mikamo ら²⁵⁾ は卵の過熟によって、子に生ずる障害のひとつとして、両生類で子の生殖細胞の不足が観察される事実²⁶⁾を挙げ、germinal cell aplasia は高

令の母の卵の過熟による、染色体異常によらない影響が原因ではないかと考えている。また、Valenciaら²⁰⁾ (1963) はマウスに遺伝子突然変異によって、原始生殖細胞が性嚢に移動する時期に分裂障害がおこり、生殖細胞が増加せず、ヒトにおいても、germinal cell aplasia をはじめ、造精機能障害のある種のもの、遺伝子突然変異によっておこる可能性を推定している。

以上のように、遺伝的要因、なかんずく、高令の母親から生まれた子に造精機能障害が起こりうるということが考えられるが、いっぽう、西川²⁷⁾は老令のメス家畜から生まれたオスの子が不妊になるということはないとの否定的な見解を述べている。

今回、われわれは、このような観点から、造精機能障害にもとづくと考えられる男子不妊症患者について、上述のような項目について調査をおこなったわけである。このうち、一般集団を対照として、比較したのは出生時母年令のみであるが、精子数別にみた各群において、いずれも一般集団とのあいだに有意の差を認めなかった。germinal cell aplasia についても、出生時母年令は一般集団より高いという Ferguson-Smithらの成績とは一致せず、差を認めなかった。

これらの結果から、出生時母年令は、少なくとも染色体異常に基因しない造精機能障害の要因としての意義は小さいと考えられる。

出生時父年令、出生順位、近親結婚率、同胞罹患率については、対照とする一般集団における資料がなく、これらの要因による影響の可能性を論ずることはできないが、各群のあいだに著しい差を認めず、大きな意味をもつものとは思われない。

結 語

病因の明らかでない造精機能障害によると考えられる男子不妊症 465 名について、出生時の父および母の年令、出生順位、近親結婚率、同胞罹患率を調査した。

1) 出生時の母年令については、無精子症群、乏精子症群、正常精子数群のいずれも、一般集団の母年令平均と比較して有意の差を認めなかった。

2) とくに germ cell aplasia 52 例の出生時母年令も一般集団の母年令平均との間に有意の差がなかった。

3) 出生時の父の年令、出生順位、近親結婚率、同胞罹患率については、一般集団を対照として比較できなかったが、各群のあいだに著しい差異はないと考えられた。

稿を終えるあたり、恩師加藤篤二教授のご校閲を深謝する。また、統計資料についてご助力いただいた国立国会図書館の専門調査委員原徹郎氏に謝意を表する。

本論文の要旨は第 16 回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Penrose, L.S.: Ann. New York Acad. Sci., **57**: 494, 1954.
- 2) Penrose, L.S.: Lancet, **2**: 312, 1955.
- 3) Tonomura, A.: Jap. J. Hum. Genet., **11**: 1, 1966.
- 4) Ferguson-Smith, M. A., Mark, W.S., Ellis, P.M. and Dickson, M.: Lancet, **2**: 1121, 1963.
- 5) 菊池康基・大石英恒・外村晶・栗田威彦: 最新医学, **24**: 309, 1969.
- 6) Sigler, A., Lilienfeld, A. M., Cohen, B.H. and Westlake, J.E.: J. Pediat., **67**: 631, 1965.
- 7) Newcombe, H.B. and Tavendale, O.G.: Mutation Res., **1**: 446, 1964a.
- 8) Newcombe, H.B.: Ann. Hum. Genet., **27**: 367, 1964b.
- 9) Newcombe, H.B.: Am. J. Hum. Genet., **17**: 163, 1965.
- 10) Woolf, C.M.: Am. J. Hum. Genet., **15**: 389, 1963.
- 11) Penrose, L.S.: Lancet, **1**: 1101, 1962.
- 12) Klebanow, D. und Hegnauer, H.: Med. klin., **47**: 1198, 1950.
- 13) 村上氏広: 医学のあゆみ, **78**: 293, 1971.
- 14) Büchner, F.: Münch. Med. Wschr., **102**: 1673, 1955.
- 15) 赤坂庸子: 人類遺伝誌, **15**: 35, 1970.
- 16) Engle, F.T.: J. Urol., **57**: 789, 1947.
- 17) Nelson, W.O. and Heller, C.G.: Ann. Rev. Med., **2**: 179, 1951.
- 18) Del Castillo, E.B., Trabucco, A., de la Balze, F.A.: J. Clin. Endocrinol., **7**: 493, 1947.
- 19) Solari, A.J., Videla, E.A. and Del Castillo, E.B.: Lancet, **2**: 886, 1963.
- 20) Valencia, J.I. de Lozzio, C.B., Moneno, R. and De La Balse, F.A.: Lancet, **2**: 1228, 1963.
- 21) 加藤篤二・吉田修・小松洋輔・高山秀則・岡田謙一郎: 日内泌会誌, **44**: 441, 1968.
- 22) Mintz, B.: J. Cell Comp. Physiol., **56**: 31, 1960.
- 23) Ferguson-Smith, M.A.: The Sex Chromatin, p.

- | | | | |
|--|---|---|-------|
| 277, Moore, K.L., Ed., Saunders, Philadelphia, 1966. | “ | “ | 昭和14年 |
| 24) Takai, S., Morita, T., Shimamura, S., Tonomura, A. and Matsunaga, E.: J. Urol., 88 : 533, 1962. | “ | “ | 昭和15年 |
| | “ | “ | 昭和16年 |
| | “ | “ | 昭和17年 |
| | “ | “ | 昭和18年 |
| 25) Mikamo, K., Aguericif, M., Hazeghi, P. and Martin-Du Pan, R.: Fert & Steril., 19 : 731, 1968. | “ | “ | 昭和21年 |
| 26) Witschi, E.: Experimentia, 16 : 274, 1960. | 30) 穴沢順一：慶応医学, 21 : 711, 1941. | | |
| 27) 西川義正：私信, 1971. | 31) 田口裕嗣・永井幸：耳喉, 24 : 240, 1952. | | |
| 28) 半田順俊・八瀬善郎：医学のあゆみ, 73 : 478, 1970. | 32) 疋田善史：長崎医学会誌, 28 : 1371, 1953. | | |
| 29) 厚生省編 人口動態統計 昭和12年 | 33) 塚本敦・吉田清明：耳鼻臨床, 49 : 800, 1956. | | |
| “ “ 昭和13年 | 34) Paulsen, C.A.: Textbook of Endocrinology, p.410, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1962. | | |
- (1972年6月14日受付)