

男性不妊にかんする内分泌学的研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

谷 風 三 郎*

HORMONAL EVALUATION IN MALE INFERTILITY

Saburo TANIKAZE

From the Department of Urology, Kobe University

(Director: Prof. Jaji Ishigami)

Hormonal evaluation was made in 228 cases of male infertility (50 cases of azoospermia, 178 cases of oligozoospermia) and the results are as follows:

(1) In some patients with sperm count below $10 \times 10^6/\text{ml}$, there was an elevation of gonadotropin and/or fall of testosterone. However, there was no hormonal change in those with sperm count greater than $10 \times 10^6/\text{ml}$.

About half of those with azoospermia including eight of Klinefelter syndrome showed high gonadotropin and/or low testosterone.

(2) A normal feedback mechanism was well maintained regardless sperm count or hormonal titers.

(3) In patients with azoospermia, testicular response to Clomiphene test was poor, but hypophyseal response to Clomiphene test or LHRH test was nearly equal to that in oligozoospermia.

It is assumed that there are some patients with endocrinological abnormality included in those of idiopathic male infertility.

Since endocrinological abnormality is testicular origin, these should be differentiated from those of idiopathic male infertility group.

＜緒言＞

男性不妊には多くの成因が考えられており、石神¹⁾は(1)造精機転障害、(2)精路通過障害、(3)副性器障害、(4)機能不全の4つに大別し、この中で造精機転障害の頻度が最も高く約90%にも達するとしている。しかもこの造精機転障害のなかで精索静脈瘤などの基礎疾患を明らかにしうる症例は5.6%にすぎず、ほとんどの症例が基礎疾患の明らかでない、いわゆる特発性男性不妊であると述べている。しかし最近のこの分野での種々の研究の進歩により従来特発性男性不妊とされていた症例のなかに潜在していたと考えられるさまざまな病態が明らかにされてきている²⁻⁴⁾。

一方、精子形成にホルモンが関与していることは古

くから知られており、最近ではLHを介してのtestosteroneやFSHが精子形成、精子成熟に密接に関与していることが明らかにされてきた⁵⁻⁸⁾。また、radioimmunoassayが一般化され血中ホルモン値が簡便かつ正確に測定できるようになり、造精機転障害と内分泌学的背景についての報告も多くみられるようになった⁹⁻¹⁴⁾。著者も男性不妊症例を対象として臨床診断もかねて種々の内分泌学的検査を施行し2、3の知見を得たので若干の文献の考察を加え報告する。

＜対象および方法＞

対象は神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した男性不妊症例228例（無精子症：50例、乏精子症：178例）で、今回は尿道下裂、停留辜丸などの外見上の異常を有する症例、精路通過障害、副性器の障害、性機能の障害などを有する症例は除外した。

* 現 兵庫県立こども病院泌尿器科

精子数は5日以上の禁欲後、用手法にて採取した精液を15~20分間室温にて静置後よく攪拌しその一部を検鏡測定し、これを2回行ないその平均精子数を基礎値とした。また同時に同一患者よりヘパリン加採血をし血中ホルモン値測定に供するためただちに遠心分離し、血清部分を -20°C にて測定日まで冷凍保存した。さらに、一部の症例では視床下部一下垂体一性腺系を総合的に検索する目的で2種類のホルモン負荷試験を施行した。すなわち、clomiphene citrate (以下 Clomid) 50 mg を2週間連日経口投与しその前後でヘパリン加採血を、またさらに数週間後には LHRH 100 μg を静注しその前および30, 60, 90, 120分後にヘパリン加採血をし、先述のごとく血清を分離し冷凍保存した。

血中ホルモン値の測定は、testosterone は神戸大学医学部第3内科阪本 登博士より提供された特異性のきわめて高い抗血清を用いてクロマトグラフィーを省いた RIA にて、また LH, FSH は第一ラジオアイソトープ社のヒト血中 LH, FSH 測定用キットを用いた2抗体法による RIA にて施行し、testosterone は ng/dl, LH, FSH は mIU/ml として表わした。当施設での成人男子の正常値は testosterone 504.5 $\pm$ 198.3 ng/dl, LH 8.2 $\pm$ 4.5 mIU/ml, FSH 9.7 $\pm$ 4.8 mIU/ml であった。なお無精子症例で Klinefelter 症候群が疑われる症例に対しては末梢血より分離した白血球から性染色体検索を行なった。

<成績>

(1) 精子数と血中ホルモン値との関係

Fig. 1~3 にそれぞれ精子数と血中testosterone, LH および FSH 値との関係をグラフで、Table 1 に血中 testosterone, LH および FSH 値を同一人で測定しえた症例について精子数と各ホルモン値の平均値との関係を示した。

血中 testosterone 値は精子数にかかわらず症例によりかなりの変動がみられるが、300 ng/dl 未満の症例数を精子数別にみると無精子症群50例中31例 (62%), 精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群66例中15例 (22.7%), $10 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群55例中7例 (12.7%), $20 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群29例中8例 (27.6%), および $30 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群で19例中1例 (5.3%) であった。また $40 \times 10^6/\text{ml}$ 300 ng/dl 未満のものは1例も認めなかった。以上のことから無精子症群では後に Klinefelter 症候群と確認された症例も含めて血中 testosterone 値が 300 ng/dl 以下の低

値をとる症例の頻度は乏精子症群に比較すると著しく高く、また乏精子症群では精子数の減少に伴い低 testosterone 値をとる症例の頻度が高くなる傾向が示唆された。

Table 1 に示した平均値をみるとやはり無精子症群でもっとも低値を示し、乏精子症群でも $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群がもっとも低値を示した。しかし各群の平均値そのものは無精子症、乏精子症を問わず、正常域内にあった。

血中 LH 値をみると、乏精子症群では testosterone 値ほどの変動はみられないが、無精子症群ではかなり変動が認められ、また明らかに高値をとる傾向がみられた。すなわち、血中 LH 値が 20 mIU/ml 以上の高値を示す症例は無精子症群では45例中20例 (44.4%), 乏精子症群では精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群で55例中5例 (9.1%), $10 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群41例中2例 (4.9%), $20 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群23例中1例 (4.3%) で精子数 $30 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では全例 15 mIU/ml 以下と無精子症群と乏精子症群との間には明らかな差が認められた。また Klinefelter 症候群では全例血中 LH 値は高値を呈していた。

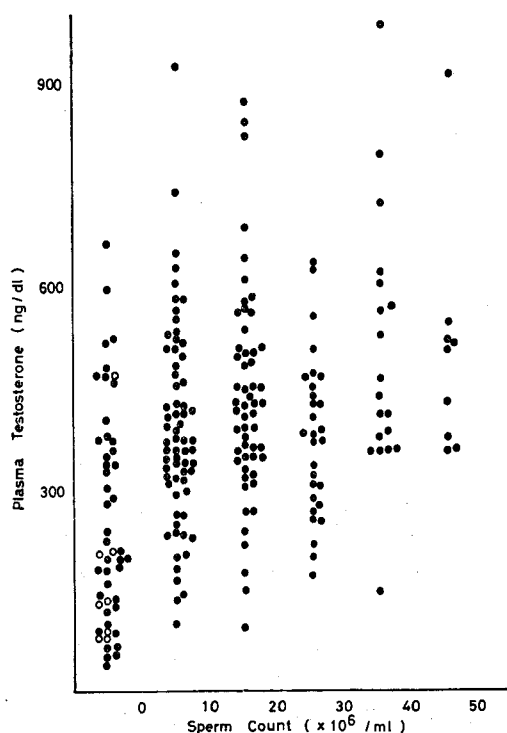


Fig. Correlation between sperm count and serum testosterone (open circle: Klinefelter syndrome).

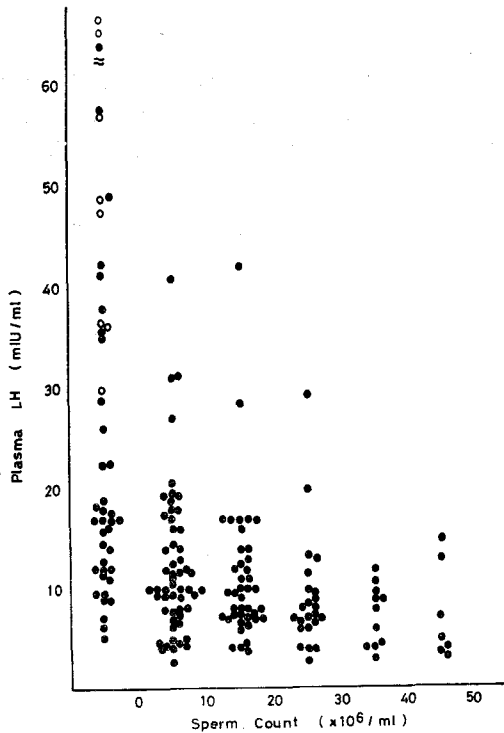


Fig. 2. Correlation between sperm count and serum LH (open circle : Klinefelter syndrome).

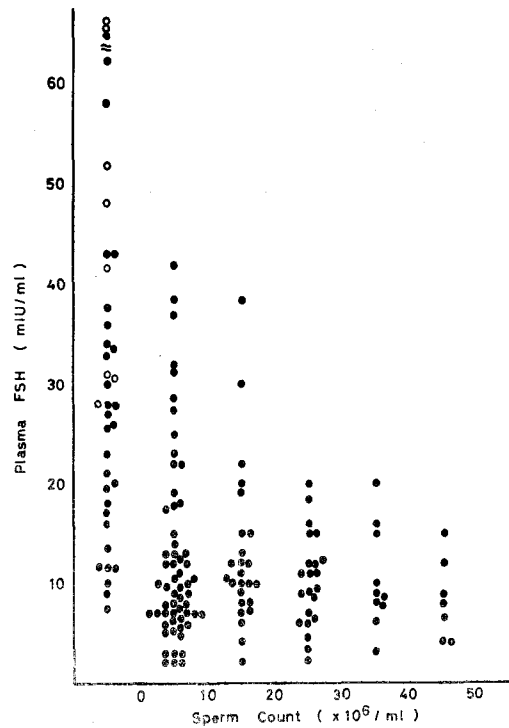


Fig. 3. Correlation between sperm count and serum FSH (open circle : Klinefelter syndrome).

Table 1. Mean value of testosterone, LH and FSH in each group of sperm count.

Sperm Count	Azoospermia	$\sim 10 \times 10^6/\text{ml}$	$\sim 20 \times 10^6/\text{ml}$	$\sim 30 \times 10^6/\text{ml}$	$30 \times 10^6/\text{ml} \sim$
Number of Cases	26	53	27	23	16
Testosterone (ng/dl)	353 ± 160	361 ± 145	443 ± 167	411 ± 114	473 ± 156
LH (mIU/ml)	18.5 ± 12.0	12.5 ± 8.1	12.2 ± 7.6	8.1 ± 3.9	8.2 ± 6.4
FSH (mIU/ml)	20.7 ± 13.2	12.4 ± 8.8	14.1 ± 11.0	10.7 ± 4.9	10.4 ± 6.0

Mean $\pm$ S.D.

一方血中 FSH 値はほぼ血中 LH 値と同様の分布を示しているが、LH と同様に 20 mIU/ml 以上の高値を示す症例の頻度をみると無精子症群では 38 例中 26 例 (68.4%)、乏精子症群では精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群で 59 例中 11 例 (18.6%)、 $10 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満群 25 例中 3 例 (12%) で精子数が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では全例 20 mIU/ml 以下で、血中 LH 値に比較

すると血中 FSH 値は精子数の減少に対して反応がより鋭敏であることが示唆された。また Klinefelter 症候群では血中 LH 値と同様に全例高値を示した。

また、平均値でみると血中 LH 値、FSH 値ともに精子数が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下になると上昇する傾向がうかがわれ、無精子症群になるとこの傾向は一段と明確となる。しかし精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群と $10 \times$

$10^6 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群との間には明らかな差はなく、また精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群では血中 LH 値と FSH 値との間にも差はみられなかった。

Fig. 4 に血中 testosterone 値と LH 値が同時に測定しえた症例での testosterone と LH の関係をグラフで示した。ほとんどの症例はともに正常域にあるが、testosterone 値が 300 ng/dl 以下では LH 値が正常

域以上を示す症例は36例中26例 (72.2%) で 200 ng/dl 以下になると20例中19例 (95%) が高 LH 値を示した。また逆に LH 値が 20 mIU/ml 以上になると28例中19例 (67.9%) が低 testosterone 値を呈したが、 30 mIU/ml 以上になると19例中16例 (84.2%) が低 testosterone 値を示した。また testosterone 値、LH 値ともに低値を示す症例は認めなかった。

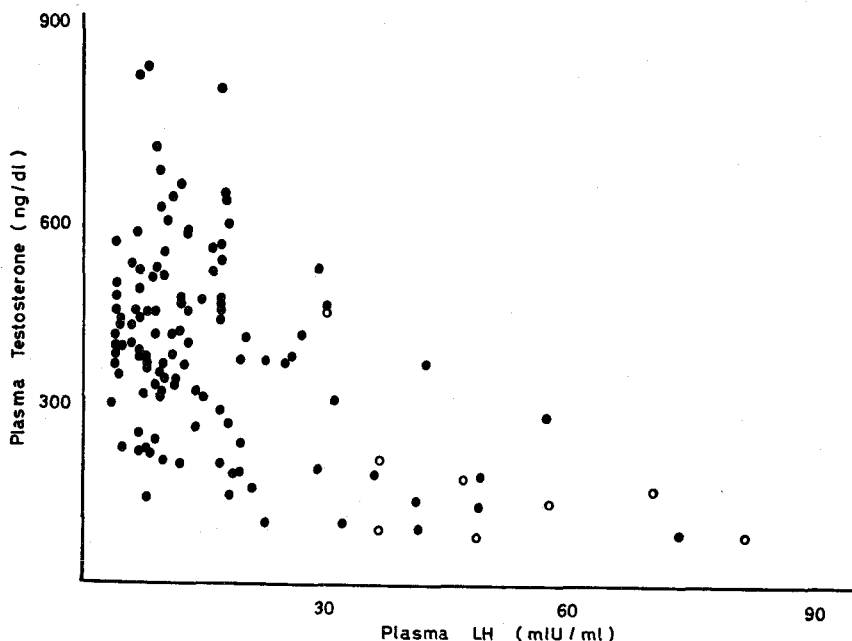


Fig. 4. Correlation between serum testosterone and serum LH (open circle : Klinefelter syndrome).

Fig. 5 に精子数と FSH /LH Ratio の関係をグラフで示した。各精子数群ではほとんど同様の分布を示し、FSH/LH Ratio が2以上の症例は各精子数群とも2, 3例にすぎず、1以上の症例数と1以下の症例数は各群ともにほぼ同数でありさらに大半の症例は1.5以下であった。

(2) ホルモン負荷試験について

Fig. 6 に Klinefelter 症候群をのぞく無精子症11例に対する Clomid 負荷時の testosterone, LH, FSH の変動について、Fig. 7 に同様に乏精子症20例の Clomid 負荷時の変動について示した。両群ともに反応性は症例によってかなり異なるが、無精子症群では LH 値の反応性の明らかな症例は11例中5例 (45.5%) であるが、testosterone 値の反応性の明らかな症例は11例中3例 (27.3%) しか認められなかった。一方、乏精子症では LH 値の反応性の明らかな症例は20例中16例 (80%) で testosterone 値の反応性の明らかな症例は

20例中13例 (65%) と無精子症に比してかなり良好な反応を示した。また FSH の反応も無精子症で7例中5例 (45.5%) にみられたのに比して、乏精子症では20例中15例 (75%) とやはり良好な反応を示した。

Fig. 8 に LHRH 負荷時の血中 LH 値の変動を無精子症16例、乏精子症24例についてグラフで示した。症例により無精子症、乏精子症ともにかなり変動はみられるが、Clomid 負荷時と異なり全例反応性が認められ、またいずれも30分後にピークを示した。またその後時間とともに漸次減少する傾向を示している。負荷前値は無精子症の方が高値でまた負荷後の各時間での反応値も明らかに高いが、負荷前値に対する最高反応値の比率は無精子症、乏精子症ともに約10倍で負荷後60分、90分および120分値でもその反応率は両群に大差は認めなかった。

<考察>

Steinberger⁵⁾ は精子形成と精子成熟に対するホルモ

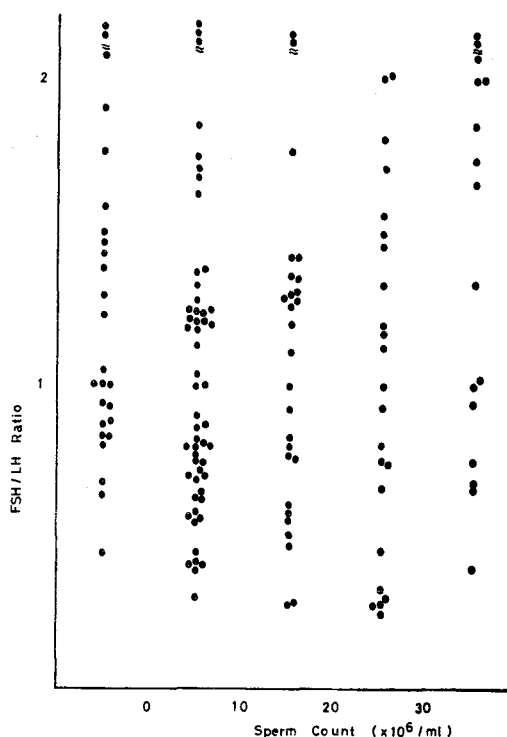


Fig. 5. Correlation between sperm count and FSH/LH Ratio.

ンの作用について詳細な報告をしており、その中で第一次精母細胞より第二次精母細胞に至る過程で減数分裂する際、testosterone が必要不可欠で、FSH は精子細胞が成熟し精子に至る過程で促進的に作用しているとの精子形成に対する testosterone 優位の説を述べている。これはそれまでに一般に理解されてきた精子形成に対する FSH 優位の考え方と根本的に異なる報告であった。その後もこの説を支持する報告が数多く出され、Matsumoto ら⁸⁾ は実験的に精細管内で精母細胞の減数分裂が活発になる時期に testosterone を活性体である dihydrotestosterone に変換する酵素である 5α -reductase の活性が強くなることを報告し、異なった面から精子形成における testosterone 優位説を裏付けているものと考えられる。これらの多くの報告から現在では下垂体より分泌される LH を介して睾丸の Leydig 細胞より分泌される testosterone が第一次精母細胞より第二次精母細胞に至る過程で促進的、直接的に作用し、下垂体より分泌される FSH は精細管内に存在する Sertoli 細胞に特異的にとりこまれ、この細胞から androgen binding protein (ABP) が産生され、この ABP が精細管内に高濃度で存在する testosterone の移動や蓄積に寄与していると考えられている。また、FSH は直接精子細胞に作用し成熟精

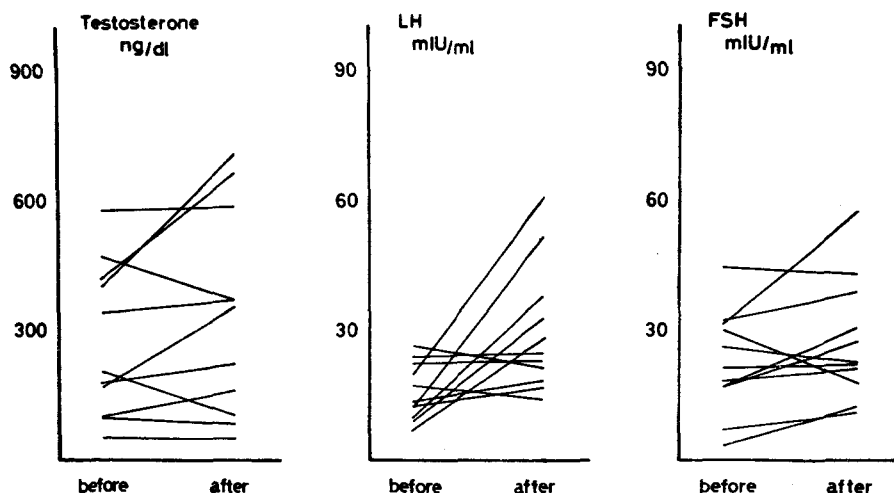


Fig. 6. Response to Clomiphene Test in Patients with Azoospermia.

子に至る過程を促進するとも考えられている。しかし FSH のこの作用は精子形成、精子成熟が一旦軌道にのりこれを維持する際には必ずしも必要でないとの考え方もあり、いまだ不明の点も残されている¹⁵⁾。

また、ほぼ時を同じくして RIA が一般化され血中ホルモンの測定が容易となり、正常人のみならず種々

の病的状態におけるホルモン環境にかんする報告が相つぎ、不妊患者を対象とした内分泌学的研究も多くみられる。すなわち丸田ら⁹⁾ は造精機転障害が高度になると睾丸の Leydig 細胞も二次的に障害され結果として testosterone の不足状態をきたすとし、守殿¹⁵⁾ は睾丸内の androgen 合成過程の 1 酵素である 4^5 - 3β -

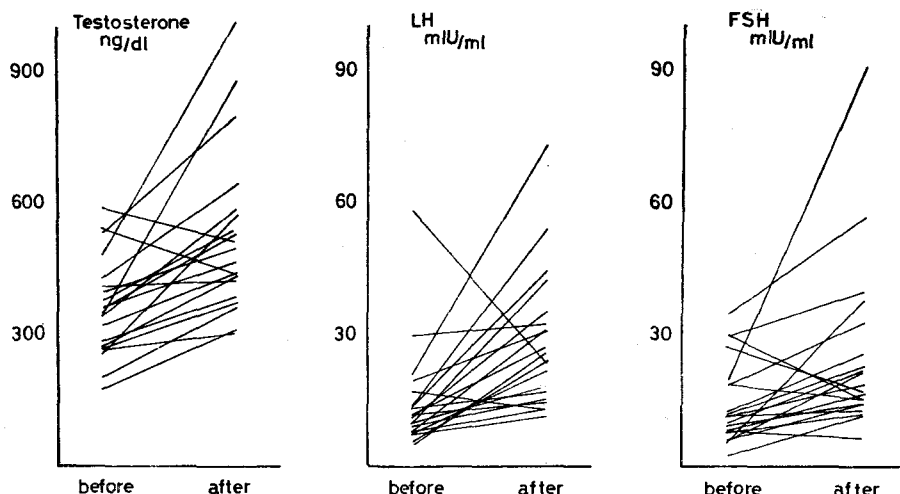


Fig. 7. Response to clomiphene test in patients with oligozoospermia

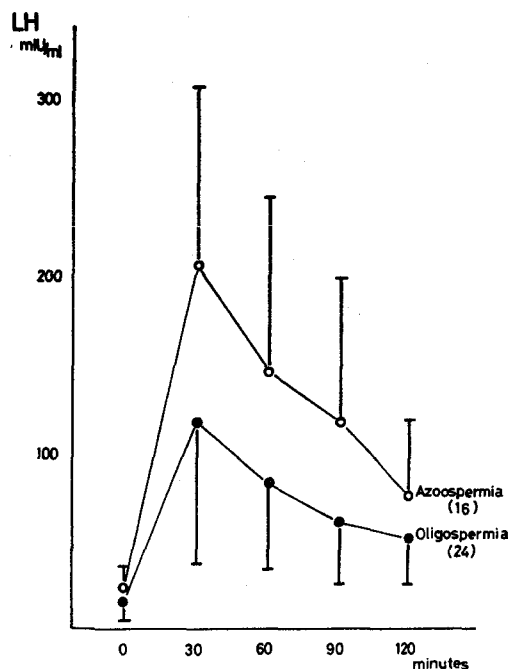


Fig. 8. Response to LHRH Test in patients with azoospermia and oligozoospermia.

hydroxysteroid dehydrogenase を検索し不妊率丸のなかにはこの酵素活性の低いもの、すなわち androgen の合成障害をきたしている可能性のあるものが存在していることを報告し、西村ら¹⁶⁾も同様に男性不妊患者のなかには testosterone 分泌機能が低下しているものが含まれていることを報告している。今回の著者の成績では精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の群については血中

testosterone 値が 300 ng/dl 以下の症例は 112 例中 16 例 (14%) にしかすぎず、血中 LH 値が 20 mIU/ml 以上を示した症例は 82 例中 3 例 (3.7%)、また血中 FSH 値が 20 mIU/ml 以上の症例は 64 例中 3 例 (4.7%) とさらに頻度は低く、この群では testosterone 分泌機能の障害されている可能性は比較的低いものと思われる。しかし精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群ではこれらの頻度はそれぞれ 22.7%, 9.1%, 18.6% と明らかに上昇しており、造精機転の障害が高度になると一次性的か二次的かは不明であるが内分泌学的に異常をきたしている症例が増加する傾向が認められ、精子数から言えば $10 \times 10^6/\text{ml}$ が 1 つの borderline と考えられる。また、精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群では LH 値の異常よりも FSH 値の異常の頻度の方が高く、これは Nankin ら¹²⁾の報告にみられる程の有意差ではないが、たとえ FSH が精子形成に直接関与していなくても、何らかの機転により精子形成の低下によって FSH の分泌が刺激される、すなわち feedback 機構が働いている可能性が示唆される。これは古くから inhibin の存在として理解されているが、実際には他の報告^{18,19)}にもあるごとくこのメカニズムの完全な解明はいまだなされておらず、今後の問題であろう。

無精子症群ではこれらの傾向はさらに強く、testosterone 値が 300 ng/dl 以下の症例は 62% にみられ、LH 値、FSH 値が 20 mIU/ml 以上の症例はそれぞれ 44.4%, 68.4% とかなり高頻度で今回の対象となった外性器の異常や性機能の障害などが認められない症例でも内分泌学的には hypergonadotropic hypogonadism と言うべき症例がかなり認められ、このことか

ら男性不妊を主訴とする症例でも無精子症の場合は種々の内分泌学的異常症例が存在していることを念頭におき検索する必要がある、特に血中 testosterone 値、LH 値、FSH 値の測定はスクリーニングの意味でも有意義なことと考えられる。実際にこれらの内分泌学的に異常を認めた症例を中心に性染色体の検索を施行したところ8例の Klinefelter 症候群を証明しえた。8例の性染色体はいずれも XXY であったが、全無精子症症例中16%に相当する。長浜³⁾は無精子症207例中9.2%に性染色質陽性者を見出したと報告しているが、不妊を主訴とする無精子症群のなかにはかなり高い頻度で Klinefelter 症候群が含まれていることが明らかでホルモン検索の結果により明らかな異常が認められる症例を中心にして性染色体検索をすればかなり確実に検出されるものと考えられる。

血中 testosterone 値と LH 値の相関関係をみると120例中84例(70%)は両者とも正常範囲内にあり、正常域外にある36例では大半は testosterone 値と LH 値は逆の相関にあり低 testosterone 値、高 LH 値という関係になっており、正常の feedback 機構が保たれていると考えられる。しかし一部の症例では必ずしも逆の相関にはなっていないが、testosterone、LH の分泌パターン の問題や testosterone binding globulin, free testosterone などの関与も考えられる。また Klinefelter 症候群では1例を除きほぼ同程度の低 testosterone 値であるが、LH 値は全症例で明らかに高値を示している。しかし症例によりかなり変動が認められ、これは福谷²⁰⁾の報告にもあるごとく 辜丸 Leydig 細胞の反応の差や中枢側の feedback 機構の差などが考えられる。また、今回の症例中には testosterone 値、LH 値ともに明らかな低値をとるものは認められなかった。

つぎに今回著者は男性不妊患者の内分泌学的背景をさらに詳細に検索する目的で Clomid 負荷試験および LHRH 負荷試験を試みたが、Clomid は視床下部レベルで抗エストロゲン剤として作用し性ホルモンの feedback を干渉することにより内因性のゴナドトロピンの分泌を促進し、男性ではさらに testosterone の分泌を促進することがよく知られている。しかし testosterone の分泌促進は直接的なものではなく、一般に辜丸の刺激試験としてはより直接的である HCG 負荷試験が用いられている^{16,21)}。しかし HCG 負荷試験では投与方法が注射に限られていることや連日通院しなければならないことなどがあり今回はあえて経口投与が可能である Clomid 負荷試験を試みた。その

結果、無精子症では乏精子症に比して LH 値、FSH 値の反応が不良であるが、それ以上に testosterone 値の反応が悪く、Clomid の刺激により LH 分泌が亢進しても testosterone 分泌が十分に生じないことが示唆され、西村ら¹⁶⁾が HCG 負荷試験で男性不妊例症ではその反応性が低下している症例が半数近くあることを指摘しているように辜丸の Leydig 細胞の余備力が低下している症例があることが考えられる。また、Clomid 負荷試験では LH、FSH、testosterone ともに反応しない症例が特に無精子症群にて多く認められるが、これは無精子症群では下垂体-性腺系がすでに hyperstimulation の状態になっているため反応性が低下している可能性もあるが、青山ら¹⁷⁾は正常成人男子に同様の Clomid 負荷試験を施行しやはり反応しない例があることを報告しており、もし全例が確実に服用しているとすれば、いまだ完全に解明されていない Clomid の作用機序の可能性もある。

一方 LHRH は下垂体のゴナドトロピン分泌細胞を刺激し特に LH の分泌を亢進させる合成ホルモン剤で下垂体の余備力を検索するために広く用いられている。今回の結果では Klinefelter 症候群を除く無精子症および乏精子症の全例で30分後にピークをもちその後漸減する正常のパターンを有し、これは他の報告^{11,22,23)}の結果とも一致している。しかし負荷前値、反応値にはかなり個人差があり、無精子症群と乏精子症群との間にも差が認められた。また負荷前値に対する反応値の比率は無精子症および乏精子症ともにほぼ同等で、基礎値に差があっても下垂体のゴナドトロピン分泌細胞の余備力は精子数に関係なくあまり差がないようである。しかし伊藤ら²³⁾は無精子症では LHRH 負荷試験でピーク時の反応率は乏精子症に比較してかなり低いことを報告しており、今回の結果とは多少異なっているが、これはやはり無精子症では内分泌学的に種々の症例が混在していることを示唆しているものと考えている。

以上の結果から男性不妊症例の中には内分泌学的に異常と思われる症例がかなり存在していることが示唆される。これらの内分泌学的に異常と思われる症例はほとんどが辜丸原発性と考えられるが、精子形成という点では内分泌学的異常から二次的に精子形成が障害された症例も含まれている可能性も否定できない。

<結語>

男性不妊患者 228例（無精子症50例、乏精子症178例）につき内分泌的検索を施行しつぎのような結果を

得た。

(1)精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では内分泌学的に異常を認める症例はほとんど認めないが $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満になると異常と考えられる症例が出現してくる。また、無精子症になるとさらにこの傾向は強く認められる。

(2)testosterone 値と LH 値の関係をみると多くは両者とも正常であるが、正常域外の症例はほとんど低 testosterone、高 LH と逆の相関を示し feedback 機構が正常に保たれていることが示唆された。

(3)Clomid 負荷試験では無精子症は乏精子症に比較して反応は低下しているが、特に testosterone 値の反応が悪く、この群での睪丸の Leydig 細胞の余備力の低下が示唆された。また、LHRH 負荷試験では無精子症は乏精子症に比較して負荷前値、反応値ともに高値であったが、負荷前値に対する反応値の率や、反応パターンは両群に大差は認めず、下垂体のゴナドトロピン分泌細胞の余備力には明らかな異常はないものと思われる。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った恩師石神襄次教授に感謝の意を捧げ、また直接御指導いただいた守殿貞夫助教授ならびに本学第3内科阪本登博士に深謝するとともに御協力いただいた教室の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 石神襄次：臨泌，**31**：475, 1977.
- 2) 斎藤 博：泌尿紀要，**16**：222, 1970.
- 3) 長浜通正：泌尿紀要，**18**：477, 1972.
- 4) 真弓研介：泌尿紀要，**23**：851, 1977.
- 5) Steinberger, E.: *Physiol. Rev.*, **51**：1, 1971.
- 6) Steinberger, E. et al.: *JCE & M.*, **37**：746, 1973.

- 7) Bergada C. and Mancini, R. E.: *JCE & M.*, **37**：935, 1973.
- 8) Matsumoto K. and Yamada M.: *Endocrinology*, **93**：253, 1973.
- 9) 丸田 浩・青山竜生：日泌会誌，**65**：654, 1974.
- 10) 穂坂正彦・ほか：産婦の世界，**27**：655, 1975.
- 11) 森岡政明・ほか：西日泌尿，**39**：768, 1977.
- 12) Nankin, H. R., et al. In Troen P. and Nankin H. R. (eds) : *The Testis in Normal and Infertile Men.* p.529, Raven Press, New York, 1977.
- 13) Walsh P. C., In Amelar R. D., Dubin L. and Walsh P. C., (eds) : *Male Infertility.* p.153, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.
- 14) Snyder P. J.: *Urologic Clinics of North America* **5**：451, 1978.
- 15) 守殿貞夫：泌尿紀要，**20**：335, 1974.
- 16) 西村隆一・ほか：日不妊会誌，**24**：205, 1979.
- 17) 青山竜生・丸田 浩：日泌会誌，**65**：345, 1974.
- 18) Walsh P. C. and Amelar R. D. In Amelar R. D., Dubin L. and Walsh P. C., (eds) : *Male Infertility.* p.3, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.
- 19) Setchell B. P. et al. In Johnson A. D., and Gomes W. R., (eds) : *The Testis*, vol. 4, p.190, Academic Press, New York, 1977.
- 20) 福谷恵子：日泌会誌，**67**：954, 1976.
- 21) 石田 肇・ほか：日泌会誌，**69**：6, 1978.
- 22) 丸田 浩・ほか：ホと臨床，**24**：827, 1976.
- 23) 伊藤善一・ほか：ホと臨床，**24**：835, 1976.

(1980年4月14日受付)