

実験的糖尿病の研究

特に雄性性腺の治療効果について

東邦大学医学部皮膚泌尿器科学教室（主任：石津 俊教授）

新井京子

STUDIES ON EXPERIMENTAL DIABETES WITH A SPECIAL
REFERENCE TO THE THERAPEUTIC EFFECTS
ON THE MALE SEXUAL GLANDS

Kyoko ARAI

*From the Department of Dermato-urology, Toho University, School of Medicine**(Director : Prof. S. Ishizu, M. D.)*

Diabetic complications observed in the field of urology was studied with a special reference to the alterations in the male sexual glands. Based on the fundamental experiments performed by Hasegawa, effects of various treatments were evaluated. The results summarized as follows.

1. Marked change was demonstrated in the male sexual glands of the experimentally induced diabetes. A rapid recovery was observed, however, if proper treatment was given in the early stage after the onset.
2. The pituitary-adrenocortical system showed decreased functions regardless treatments.
3. Although many complicated factors must be considered in human diabetes, it was postulated that influences on the sexual glands are more pronounced in the cases where hypofunction is present in the pituitary-adrenocortical system.

I. 緒言

現在糖尿病に関して、数多くの研究が行なわれ、その発症原因に関しても、単なる膵臓ランゲルハンス氏島 β 細胞の機能異常によるのみでなく、 α 細胞や、膵臓以外の臓器による発症因子まで、数多く挙げられるに到った。

すなわち、泌尿器科領域に関係の深い、内分泌腺の機能失調が糖尿病に関与することは、Schmidt や Stockinger 等により指摘され、また Haussay, Young も下垂体・副腎系の機能変化が、糖尿病発症に関与していることを述べている。

その他、甲状腺・膵臓ラ氏島 α 細胞性 Glucagon の干渉、等々竹田の述べるごとく多腺性因

子を帯びるものが多いと云う見解がとられつつある現況となって来た。

当教室でも、過去数年間にわたり、家兎を用いた実験的糖尿病の研究を行ない、アロキサン家兎において糖尿病状態（持続的高血糖、持続的尿糖の出現）の持続により、雄性性腺系に強い変化を生じ、これと併行して、下垂体・副腎系にも機能的変化を認めることを報告している。

この間の相関性等につき、当教室長谷川が、その総括を、日本泌尿器科学会雑誌第56巻第2号（1965）に発表しているが、著者は今回、その結論および考案から、糖尿病状態の家兎に、各種の治療的操作を加え、これが基礎実験と比較して、如何なる変化または結果を呈するかに

つき、研究を行なった。

すなわち、長谷川の実験によれば、高血糖・尿糖の持続により、糖代謝平衡がアンバランスを呈し、かつこの状態が持続された場合で、アロキサン注射後、その毒性による影響を受けたと思われる初期の期間を除外して考えると、下垂体・副腎・睪丸・前立腺・精囊腺・精液等の所見の内、

1) 臓器重量の変化を示すのは、体重変(動時間的推移による体重の自然増加、病的状態における体重の減少、また之等の重なり合ったための不自然な体重の増減)を加味して、健康対照例と比較した場合に、副腎・睪丸に著明な変化を認めた。

2) 内分泌学的には、下垂体ゴナドトロピン活性度・副腎ビタミンC含有量・副腎コレステロール含有量に明らかな差異を生じた。

3) 組織学的に、睪丸に高度の変化を認めた。

4) 睪丸の組織学的変化に附随して、精液所見にも著明な変化を認めた。

等の結果を得ている。

之等の変化は、下垂体・副腎系および雄性性腺が親密な関係にある処から、著者は一連の変化であると考え、この変化に対し、糖尿病状態となった家兎に、

1) 糖尿病治療剤の投与

2) 性腺刺激賦活治療

を加え観察した。

また、この治療開始の時期(糖尿病状態発症より治療開始まで)、および治療期間、発症した糖尿病の状態の程度等により、如何なる反応を呈するか、また如何なる差異を生じるかについても検索を行なった。

II. 実験方法

1) 実験材料および実験項目

a) 実験動物

生後120日以上を経過し、体重2kg前後の健康成熟雌性白色家兎を使用し、食餌は、固型飼料(オリエンタル酵母工業 K.K. RC 5) 100gm に、水 250cc を毎日1回宛与え採尿漏斗付飼育器に1羽宛入れ飼育した。

b) 実験的糖尿病発症方法

Alloxan monohydrate 200mg/kg (6% 水溶液を耳静脈より静注し、注射後、5時間経過してから、50%葡萄糖 40cc を胃ゾンデを用いて注入し、アロキサン注射後の一時的低血糖によるショックを予防した。がこれにても低血糖ショックを惹起したものには、更に耳静脈より20%葡萄糖注射を行なった。

c) 実験方法

先ずシノテスト1号尿糖定量試薬法により、発症後1週で、尿糖5~10%以上、シノテスト100号血糖定量試薬法にて、血糖値 200mg/dl 以上の家兎を準備作成した。

次いで、この家兎に、

①糖尿病治療剤としては、インシュリン・ノボレンテ(1cc 中40単位)(以下Iと略す)を用いて、血糖および尿糖の調節を行ない、

②他方性腺賦活治療としては、ゴナステロン(帝國臓器製薬製：胎盤性性腺刺激ホルモン100単位、血清性性腺刺激ホルモン100単位、テストステロン10mg、デヒドロエピアンドロステロン 10mg)(以下TGDと略す)を用いた。

以上2者において、各単独使用、および同時併用使用により、また発症より使用開始までの期間により、それぞれ各群に分け観察を行なった。これを各薬剤使用開始までの期間で示すと表1の如くなる(表1)。治療剤として用いた、インシュリン・ノボレンテは、インシュリン注射後の低血糖期において、家兎が充分食餌を摂取してくれない場合、ショック死を招く恐れがあるので、予めこの限度を確かめる必要があった。その意味から、1日0.8単位より次第と増量し、1週で1日8単位まで上昇せしめたところ、8単位では、尿糖の陰性化および充分な血糖値の下降が得られるに反し、低血糖ショック死(血糖値殆んど零)を来

表 1

群	家兎数	発症より 治療開始 まで	治療期間	治療薬剤
1	6羽	1週	6週	I
2	5	1	6	I+TGD
3	5	2	8	TGD
4	4	1	11	I+TGD
5	4	1	11	I
6	8	3	11	I+TGD
7	6	6	11	I
8	4	8	11	I+TGD
9	6	10	11	I
10	6	10	11	I+TGD

すものが相次いだため、止むなく、4.8単位まで減量した。この単位量では、ショック死は無く、かつ治療前血糖値が300~800mg/dlのものも、150mg/dl附近を前後し、治療前尿糖10~20%のものも、0~0.2~0.5%位に抑制できる。従って、やや不十分ではあったが、3週以後は、4.8単位を維持量の標準とし、血糖および尿糖が、これでは次第と増加の傾向を示すもののみに対し、5~6単位ぐらいまで増量使用した。

TGD は1アンプルの1/10量を隔日筋注した。

d) 実験項目

- (I) 体重変動の測定
- (II) 各種内分泌臓器および附属性腺の重量測定
- (III) 下垂体ゴナドトロピン活性度の測定
- (IV) 尿中 17KS, および 17 OHCS の測定
- (V) 精子数の測定および精子運動性の観察
- (VI) 睪丸の組織学的検索
- (VII) 尿中蛋白・ケトン体・血中コレステロール・残余窒素の測定

e) 実験成績

(I) 体重変動

体重の変動は、フロキサン糖尿病発症後約25週にわたる長谷川の研究で、増加40%、減少54%強、不変6%弱となっているが、著者の如く、糖尿病治療剤および性腺賦活剤を用いた場合、

i) 発症初期より減少傾向著明のものは、治療などにかかわらず減少傾向をとる。

ii) それ以外のものは、長谷川の例と比較して増加率が一般に上昇する結果を示した。即ち治療群では、体重増加80%弱、減少20%強で(増加43羽、減少11羽)、長谷川の無治療群の内の体重不変を、成長過程から見て減少と考えると、更にその差異は大きくなる。図1は、治療群と、健康対照群との体重増減を比較したもので(健康対照は4羽の平均値、増加群は、Iのみが10羽、I+TGDが16羽、減少群は、Iのみが6羽、I+TGDが3羽の平均値である)、初期より下

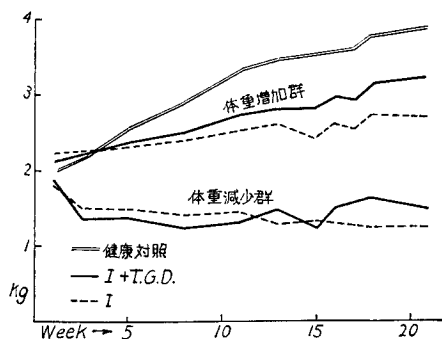


図 1

降傾向のものは、I 単独、I および TGD 併用群共にさしたる差異を示さないが、初期より体重増加を示す群では、ある程度の差異が認められる。しかし、いずれにしても、健康対照群に比しては、その増加率は低い。

これは、ヒトの場合と異なり、特に症例別に食餌の管理調製が困難で、これを施行しなかった点にも由来すると考えられた。

(II) 各種内分泌臓器および附属性腺の重量測定。

臓器重量は、長谷川の実験では、発症後第5週まで、いずれも著明に下降している。著者の実験でも、早期治療群、即ち発症後1週より治療を開始した群、その他発症後2週、3週で治療を開始した群においては、この傾向が著明に見られたので、これを省略し、発症後7週以後の群について比較検討を行なった。

a) 下垂体重量(表2)

下垂体湿重量は、平均値において、無処置の長谷川例と大した差異を見出せなかった。機能的な考察は後に述べる。

また組織学的にも長谷川例と同様所見で差異を見出せなかった。

表2 下垂体重量

持続(週)	羽 数	長谷川例 (無治療)	羽 数	著 者 (mg)
7	3	29.0	11	27.3
10	6	26.0	5	24.5
12	5	27.0	8	28.8
15	4	22.8	8	26.3
20	3	20.0	12	25.0

(いずれも平均値)

表3 副腎重量

持続 (週)	長谷川 (無治療)			著 者 (mg)		
	羽数	右	左	羽数	右	左
7	3	182.7	165.3	11	176.4	159.8
10	6	157.5	168.8	5	162.3	164.5
12	5	178.8	163.8	8	180.2	172.3
15	4	165.0	201.3	8	182.2	190.5
20	3	148.0	159.0	12	150.2	162.3

(いずれも平均値)

b) 副腎重量(表3)

副腎湿重量も、長谷川例と殆んど有意の差は見出し得ず、また組織学的にも、著明な機能的変動を思わせる所見も見出し得なかった。その機能的検索は後に述べる。

c) 睪丸重量 (表4)

睪丸湿重量について見ても、無治療群におけると同様、治療群でも、重量的に有意の差は見出し得ない。ただし、比体重から見ると治療群の方が、やや減少値を示すが、これは体重増加群が、無治療群より高率のためと考えられた。

表4 睪丸重量

持続 (週)	長谷川(無治療)(mg)			著 者 (mg)		
	羽数	右	左	羽数	右	左
7	3	1,600.0	1,400.0	11	2,557.1	2,514.2
10	5	2,048.4	2,190.7	5	1,650.0	1,720.0
12	5	1,990.0	1,990.0	8	2,200.0	2,200.0
15	4	3,087.5	3,162.5	8	2,100.5	1,980.3
20	3	2,665.7	2,807.7	12	2,550.0	2,612.5

(いずれも平均値)

d) その他、前立腺・副睪丸などの重量。

これらは、全く長谷川の場合と比べて変化なく、有意の変動または、差異を見出し得なかったので省略する。

(Ⅲ) 下垂体ゴナドトロピン活性度の測定

a) 実験方法；高本・小林 (1958) の幼若マウス子宮重量法により、生物学的に検定した。(詳細は長谷川の論文に記載あるため省略する。)

b) 実験成績

治療の操作を加えた著者の成績は、表5の如くである。表6の長谷川の無治療の場合と比較すると、7週までは、著者の治療群の方が高度の Potency を維持しているが、以後は、無治療群と同様低下の一途をたどるようになる。

また、I 単独治療群と I および TGD 併用群の間に、有意の差は見られない。

この間の経過については、薬剤に対する抵抗性、抗

表5 Gonadotropic Potency

		I				I+TGD			
		下垂 体数	8mg	4mg	2mg	下垂 体数	8mg	4mg	2mg
糖尿病 持続 期間	週		%	%	%		%	%	%
	7	6	100	20	0	5	80	40	0
	10					5	80	60	0
	12	4	60	0	0	4	60	20	0
	15	1	0	0	0	1	20	0	0
	17	6	20	0	0				
	19					4	40	0	0
	21	6	20	0	0	6	40	20	0

表6 Gonadotropic Potency

無治療群		下垂体数	8mg	4mg	2mg
正常対照		3	100%	100%	80%
糖 尿 病 持 続 期 間	2週	4	75	50	50
	4	4	40	0	0
	6	3	20	20	0
	8	4	60	80	0
	10	5	80	40	20
	12	5	100	0	0
	15	4	0	0	0
	20	3	60	0	0
	25	5	0	0	0

ホルモン体の出現など、種々の因子が考えられるが、いずれにしろ下垂体 Gonadotropic Potency は経過と共に衰退の傾向を示している。

(Ⅳ) 尿中 17 KS および 17 OHCS の測定

糖尿病における尿中 17 KS, 17 OHCS の変動については、数多くの報告がなされている。

1) 17 KS ; 山形は、糖尿病患者の61.1%は正常値を示し、27.8%は高値、11.1%は低値を示した事を挙げ、血糖・尿糖の高い者、尿量の多い者、高比重のもの、高血圧や眼疾患の合併するものでは、高い傾向を示すという。また治療前後における 17 KS 値について見ると、治療前、高値を示したものは、低くなり、低値のものは正常範囲に増加、一般に治療後は、低下乃至正常化の傾向が見られたと述べている。

同様に服部も「17 KS は、血糖・尿糖の高いものの高値を示すものが多く、治療後は、治療前高値を示したものは低くなり、低値を示したものは正常範囲に増加し、治療後は、全般的に低下または正常化が見られた」と述べている。

これに対し、伊勢谷は、ヒトでの低下を述べ、治療後増加、かつアロキサン糖尿家兎では、正常家兎に比し、いずれもやや低値を示したと論じている。

他方萩原は、17 KS は排泄量の増加を見ないとし、堀内は、インシュリン感受指数の低い者に 17 KS 排泄値が高値を示すものが多いとしている。

著者は、48時間尿を採尿し、これにつき神戸川の法により定量を行なった。(17 KSはホルマリン・H₂SO₄ 水解, Dichloroethane 抽出, Zimmermann 反応 (Director の神戸川変法))。

家兎の尿中 17 KS は、渡辺らの報告 (図2) によると、季節的変動が著明であり、かつヒトと異なってこれに性周期による睪丸由来のものが加味されることであるので、著者も実験に際してはこの点を参考

とした。著者の 17 KS 測定期間は、12 月より 3 月にわたるため、渡辺らの表によると、最も尿中排泄量の少ない時期に一致することとなる。アロキサン糖尿家兔の場合、著者の実験では、健康家兔の相当する月平均に比し、低値を示し、かつ更に糖尿病状態の持続に

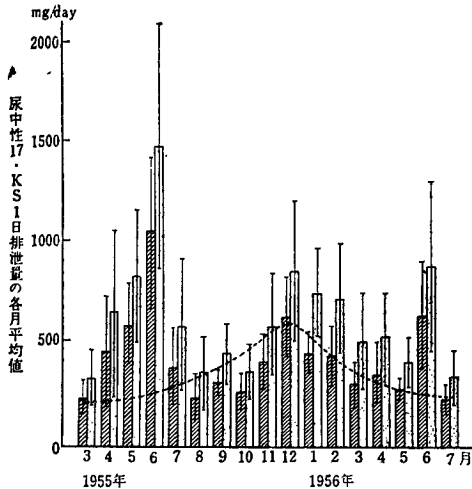
より次第と減少傾向となり、健康群が 3 月において、かなりの上昇傾向を示すに対し、わずかに上昇の気配のみに止っている (図 3)。本図の各群は、第 1 群が 12 月中旬に測定を開始せるもので、以下 2, 3... の順に各 2 週間宛おくりて測定を開始している。従って著者の実験の場合、渡辺らの指摘せる季節変動の影響より、むしろ、アロキサン糖尿発症の影響が、各群に平等に強く発現しているものと考えられる。

別の見地から I のみの治療群、I および TGD 併用群、TGD のみ使用せる群の群別月毎の平均値を計ると図 4 の如くなる。これによっても殆んど差異は見出し難い。ただ糖尿病の男性ホルモン療法を指摘する人もあり、その見地から見ると、家兔の場合、TGD のみでも糖尿病の治療面で、初期の下垂体・副腎系の機能賦活に有効であることが考えられる。

2) 17 OHCS ; 王子はヒトの健康老年者では、男女青年に比し、17 KS, 17 OHCS が減少傾向を示すのに反し、50 才以上の糖尿病患者では、17 OHCS 排泄量の増加を認めるものが多く、かつ重症患者にこの傾向が大で、重症若年性糖尿病患者でも、高値を示したと述べている。

萩原も、同様 17 OHCS は若年重症例および 50 才以上の糖尿病患者では、増加傾向があるといっている。

家兔の場合、渡辺らは、尿中には Porter-Silber 反応陽性の 17 OHCS がないと述べており、ヒトの場合と趣を異にするようであるが、著者らは、 β -glucuronidase, CHCl_3 抽出, Porter-Silber 反応 (Glenn-Nelson の神戸川変法) により測定を行なって見た。結果は図 5 の如くであるが、一応低値ながら値を得ることは出来たようである。



註: 図中砂目は尿粗エキスからえた Zimmermann 反応陽性物質の 1 日排泄量の各月平均値を、また、斜線のはいた柱は補正してえたケトン分画のそれである。各柱の上部の棒は、それぞれ信頼限界 95% の幅を示す。

12 月を頂点とする曲線は、気候の温熱条件によってのみ規定される 17-KS 1 日排泄量季節変動の仮想曲線である。

尿中性 17-KS 排泄量の季節変動

図 2

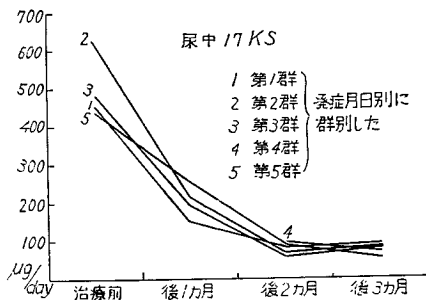


図 3

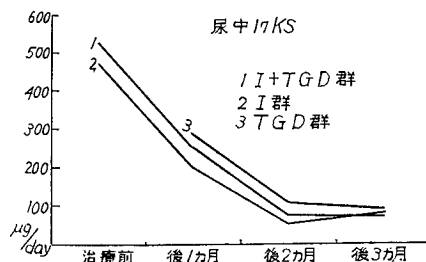


図 4

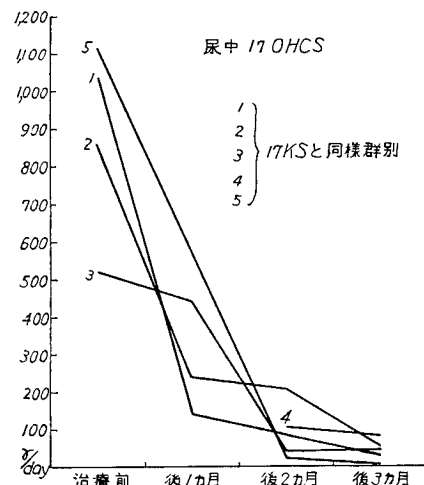


図 5

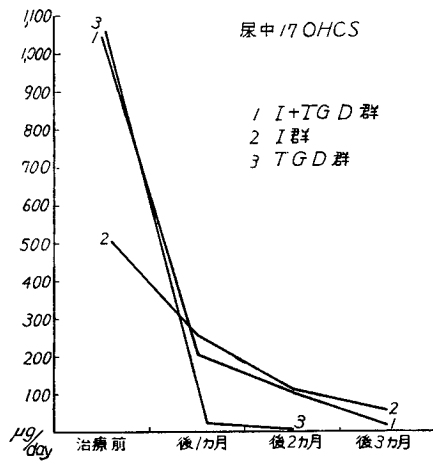


図 6

表7 精子運動力の程度の区分 (Belonoschkin)

非常に活発な前進運動	卅
活発な前進運動	卅
適度の前進運動	+
弱い振子運動	±
2—3個の精子の運動のみ	—

表8 精囊腺内精子 (長谷川例)

		数×10 ⁴	運 動
対 照		590	± ゼリー状
		740	卅
		460	卅
5 週		36	±
		0	
		0	
		20	±
		0	
10		448	+
		880	卅
		570	+
		320	卅
		72	—
12		30	—
		130	±
		310	卅
		480	卅
		632	± ゼリー状
15		558	卅
		384	卅

表9 精囊腺内精子 (著者)

群	治療まで	治療後	羽 数	体 重	薬 剤	精子数 ×10 ⁴	運 動 性
1	1	6	5 1	↑ ↓	I I	1,100 380	卅 卅
2	1	6	4 1	↑ ↓	I+TGD I+TGD	105~2,464 405	— 卅 卅 } ゼリー状
3	2	8	5	↑	TGD	150~1,550	+~卅
4	1	11	4	↑	I+TGD	740	— ゼリー状
5	1	11	4	↓	I	42	±
6	3	11	6 2	↑ ↓	I+TGD I+TGD	1,825 20	卅 ±
7	6	11	5 1	↑ ↓	I I	630 25	± ±
8	8	11	4	↑	I+TGD	245~2,325	+~卅
9	10	11	5 1	↑ ↓	I I	420 0	卅
10	10	11	5 1	↑ ↓	1+TGL 1+TGI	305 0	卅

群別は 17 KS の場合と全く同一である。

17 OHCS も、治療後次第と減少し、殆んど測定不能に近い値を示すものが増加し、平均値も著減する。

また薬剤使用群別でも、大略同様の傾向を示し(図 6)、治療後は著明に減少し、その間に有意の差は見出せなかった。

(V) 精子数の測定および精子運動性の観察

長谷川の実験と比較の意味で、同様開腹により、精嚢腺内の内容液から検索を行なった。即ち採取液は直ちに 37°C 恒温装置の下で単位体積中の精子数を算定、併せて、長谷川の場合と同様 Belonoschkin (表 7) の表現法に従って記録した。

フロキサソ糖尿病家兎における精子数および精子運動性の実験成績は、睪丸の組織学的所見とも一致して、発症後 5 週附近が、最も低い数値を示し、その後次第と数も運動性も増加を示すようになっている。

著者の治療群では、

i) 発症から治療開始までの期間が長い例ほど、精子数が増加しにくい傾向を示した。

ii) 治療開始までの期間の短い例ほど精子数および運動性が増加し、かつ健康対照例をしのぐ例もかなり見受けられるようになった。

iii) 全経過を通じて、無治療例の場合と、治療例の場合、体重の増加しないもの、体重の減少傾向をとったものでは、殆んど差異がない位、治療の効果が認められなかった。

iv) 治療群において、各種薬剤の組合せ例について比較すると、I および TGD 併用例にその効果が最も良好な傾向を示し、TGD 単独でもある程度の効果が現われているように解される。

(VI) 睪丸の組織学的検索

睪丸の主たる変化により、組織学的所見を長谷川は

- 1) Hypospermatogenesis
- 2) Spermatogenic arrest
- 3) Germ cell aplasia
- 4) Peritubular or tubular fibrosis
- 5) Normal

の 5 つに分類している (表 10)。

著者の症例も、表 11 に示す如くで、長谷川の無治療群に比し、Hypospermatogenesis の状態もやや軽度で、かつ体重増加の傾向を示した群、発症より治療開始までの短い群ほど、恢復傾向が強いことが示唆されている。

また個々の組織細胞成分について、無治療群では、長谷川の表 12 に示されるような変化があり、これにらって著者の例を示すと、表 13 の如くなる。長谷川の

場合は、5 週を最低として以後次第と恢復している。著者の場合は、

i) 全経過 (発症より治療終了まで) という点で、長谷川の症例と比較すると、著者の症例の方がはるかに良好な組織所見を示し、かつ体重増加群に更にこの傾向が著しい。

ii) 著者の症例で群 9、および 10 は、10 週間全く治療を行わず、11 週目より 11 週間治療を行なった群で、体重増加群は殆んど正常に近く恢復しているに対し、I 単独、I+TGD 併用群のいずれでも、体重減少傾向のものには、余り効果が現われていないことが判明した。

iii) また体重減少群でも、発症より治療に到る期間の短いほど、その間に差異を判然と認めることが出来る。即ち早期に治療を開始した群ほど、組織変化の恢復が良好である点が指摘されるのである。

iv) また長谷川の症例で睪丸組織像の最も変化の強い第 5 週附近に相当する著者の群は、第 4 群、第 5 群であるが、I 単独治療、I および TGD 併用治療に良

表 10 長谷川例

Group	Week	Histological view
A	1	Normal
		Hypospermatogenesis
B	2	Hypospermatogenesis
		Hypospermatogenesis
C	3	Spermatogenic arrest
		Hypospermatogenesis
D	5	Spermatogenic arrest
		Spermatogenic arrest
E	6	Hypospermatogenesis
		Spermatogenic arrest
F	7	Hypospermatogenesis
		Spermatogenic arrest
G	8	Hypospermatogenesis
		Spermatogenic arrest
H	10	Hypospermatogenesis
		Spermatogenic arrest

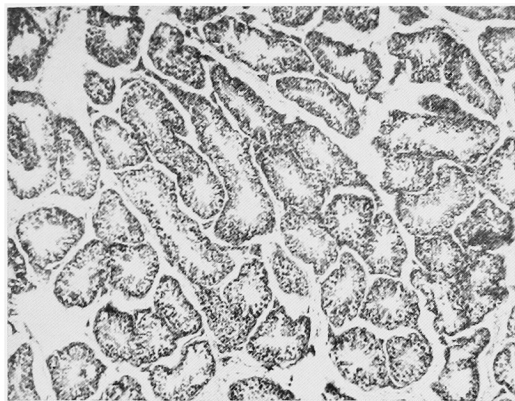


図7 (無治療) 7 週

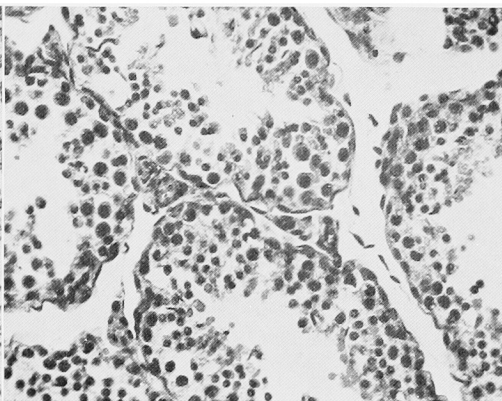


図8 (無治療) 7 週

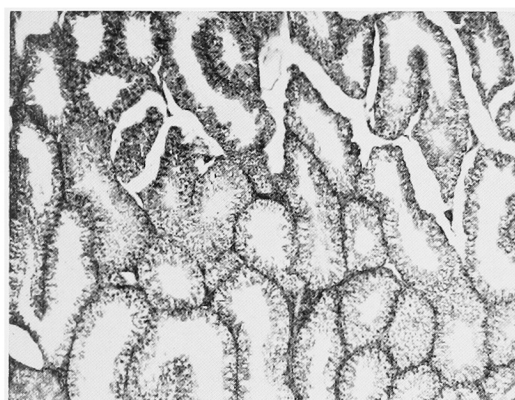


図9 I 体重減少 7 週

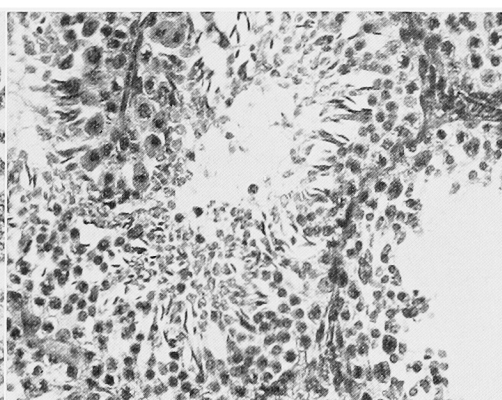


図10 I 体重減少 7 週



図11 I 体重増加 7 週

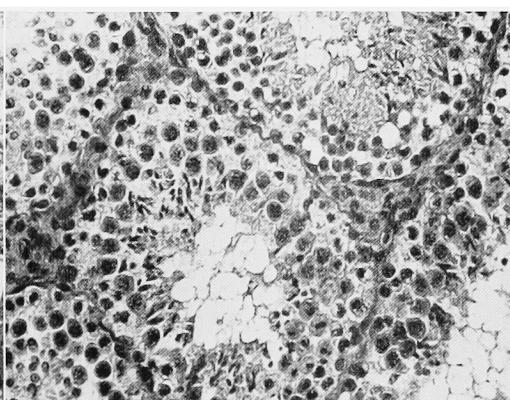


図12 I 体重増加 7 週

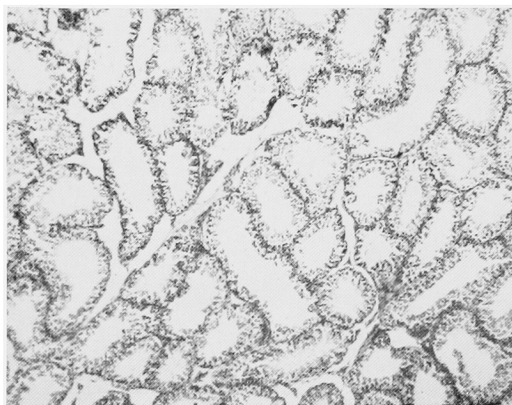


図13 (無治療) 10週

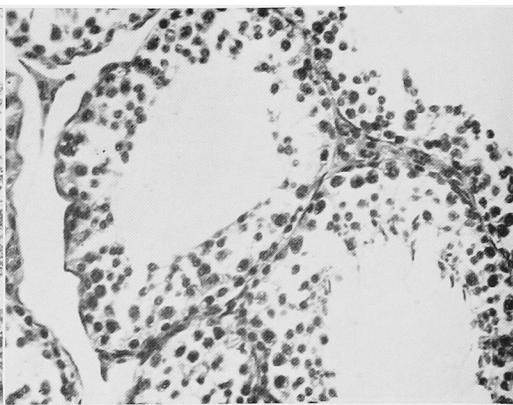


図14 (無治療) 10週

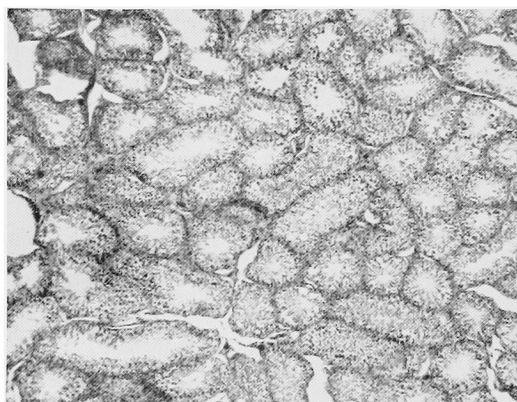


図15 TGD 体重増加 10週

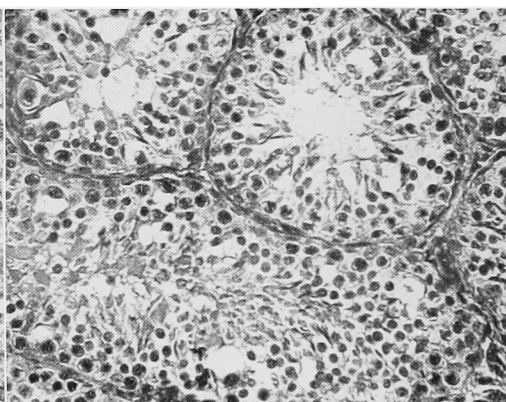


図16 TGD 体重増加 10週

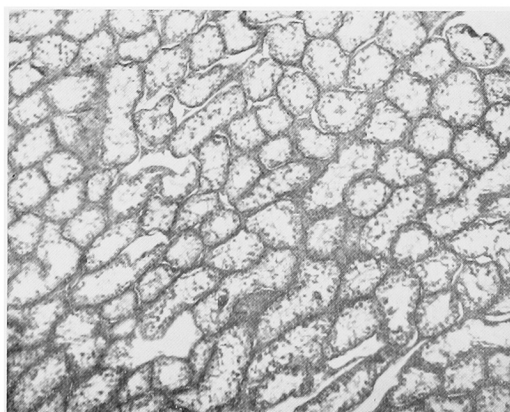


図17 (無治療) 15週

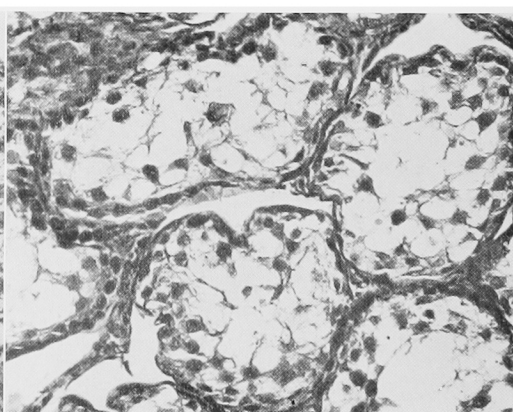


図18 (無治療) 15週

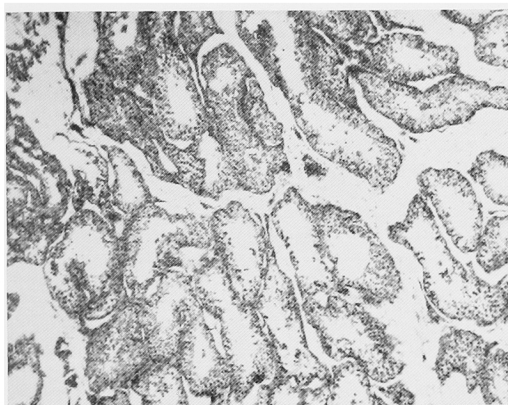


図19 I 体重減少 15週

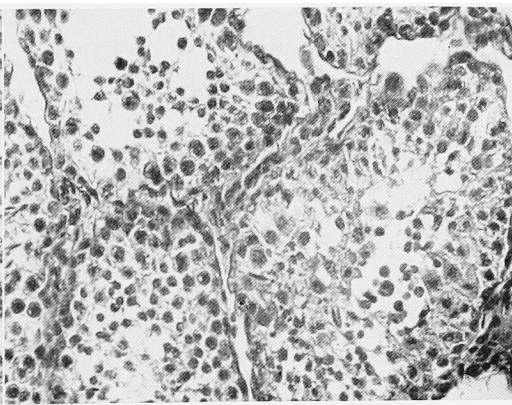


図20 I 体重減少 15週

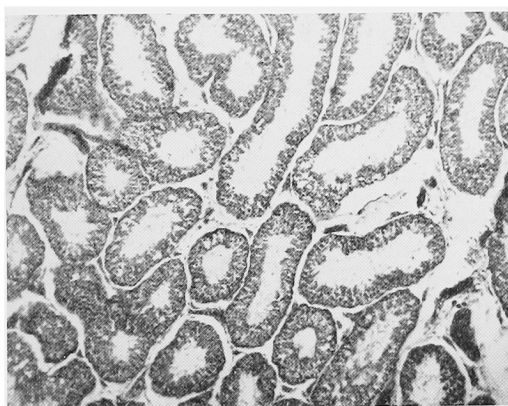


図21 (無治療) 20週

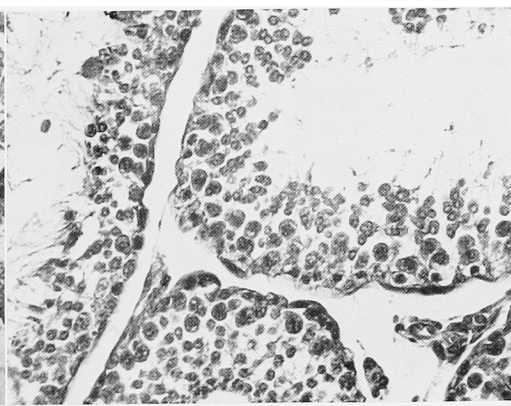


図22 (無治療) 20週



図23 I+TGD 20週

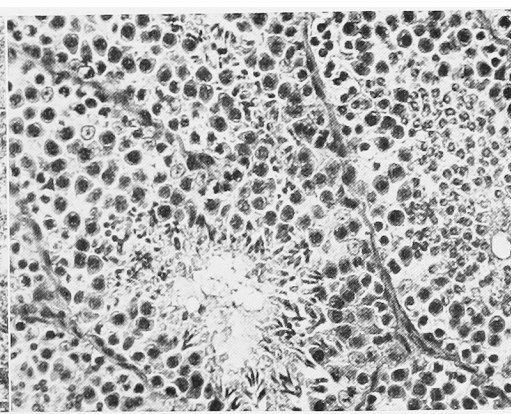


図24 I+TGD 20週

尿蛋白はシノテスト2号尿蛋白定量試薬，尿素窒素はシノテスト101号尿素窒素測定試薬，アセトン体はシノテスト3号検尿用アセトン体定量試薬，コレステロール（血中）はシノテスト102号血中コレステロール定量試薬を用いそれぞれ測定した。

なお，家兎の正常値は，林によれば表16の如くである。測定成績は，

i) 尿中蛋白は治療後，反って増加の傾向を示している。かつ治療開始までの期間の長いものほど量が多い点から，組織学的には殆んど変化を認めなくても，腎に機能的変化が，過血糖の持続により発生するのではないかと考えられる。

ii) 尿中アセトン体は，治療前には殆んどの例に認め難く，認め得た少数例では体重が著明に減少したものの方に多いようだが，体重増加群にもある。ただしこの尿中アセトン体は，いずれも治療後は消失している。

iii) 血中 Urea N は治療前にも大略正常値で，治療後は更に低値を示すようになる。

iv) 長谷川は糖尿病時，血中コレステロールの上昇が血糖値の上昇と平行するという報告が多いことを指摘し，かつ志田の述べる如く各種ステロイドホルモン

の合成母体たり得る点より，副腎中のコレステロール含量を測定した。そしてその実験成績として，発症後5週までは，その濃度は著明に増加し，5週以後は正

表 14

図 No.	持続期間 (週)	治 療	体 重
7	7	(-)	↓
9	7	I	↓
11	7	I	↑
13	10	(-)	↓
15	10	TGD	↑
17	15	(-)	↓
19	15	I	↓
21	20	(-)	↑
23	20	I+TGD	↑

表16 (林)

血 糖 値	90~120mg/dl
尿 素 窒 素	15~ 35mg/dl
Cholesterin	60~100mg/dl
尿 糖	26~ 32mg/dl
Aceton	0.125mg/day

表 13

群	体 重	精 細 管						間 質 レ デ ィ ヒ
		セルトリ	精 祖	精 母	精 娘	精 子	巨 細 胞	
1	↑↓	+++ +++	+~+++ +++	+~+++ +~++	±~+++ +	-~+++ +~++	-~+++ +	+~++ ++
2	↑↓	+++ +++	+~+++ +++	±~++ ++	-~++ ++	-~++ ±~++	- -	+~++ ++
3	↑	+++	+++	++~+++	+~++	-~++	-~++	±~+
4	↑	+++	+++	+++	++	+	-	++
5	↓	+++	++~+++	+~++	++	-~+	++	+
6	↑↓	+++ ++~+++	++~+++ ±~+	+~++ ±~+	+~++ -~±	+~+++ -	+	+++ -
7	↑↓	+++ +++	+++ ++	++~+++ +~++	++~+++ +	+~+++ ±~++	- ++	++ +
8	↑	++~+++	+~+++	-~±	-~+++	-~+++	-~+	±~+
9	↑↓	++~+++ ++	+~+++ ++	+~+++ +	+~+++ +	±~+++ ±	- -	++ +
10	↑↓	+++ ++	+++ -~±	+++ +	+++ -	±~++ -	+	++ ±

表15 尿・血液所見

群	治療前血糖値	体 重	尿 蛋 白		尿アセトン体		血中 Urea N		血中コレステロール
			治療前(%)	治療後(%)	治療前	治療後	治療前	治療後	
1	200~300mg/dl	↑ ↓	0.02 0.05	0.075 0.075	— —	— —	10~15 10~15	10 10	正 200mg/dl
2	200~400	↑	0.02	0.075~0.15	—	—	10	10	正
3	300~600	↑	0.02	0.075	—	—	10~30	10	正
4	400前後	↑	0.05	0.05	—	—	15	10	正
5	300前後	↓	0.02	0	—	—	15	10	200
6	200~300	↑ ↓	0.05 0.02 ↓	0 0.05	10mg/dl —	— —	20 20	10 10	正 正
7	300~450	↑ ↓	0.02 ↓ 0.02 ↓	0.03~0.075 0.05	— 30	— —	30 30	10~30 10	200 290
8	300 前後	↑	0.02~0.075	0.01~0.075	—	—	15~30	10	250 ↑
9	300~600	↑ ↓	0.05~0.075 0.02 ↓	0.02~0.12 0.1	— —	— —	10~20 40	10~15 40	正 正
10	600~800	↑ ↓	0.02~0.03 0.02 ↓	0.075~0.1 0.02	— 50	— —	15~20 20	10 10	正 正

常値よりやや増量している結果から、睾丸間質における男性ホルモン、即ち testosterone の生成過程において副腎の機能は、ほぼ正常に作用しているにもかかわらず、下垂体 gonadotrophin の FSH と LH (ICSH) との間に unbalance があるようだと推論している。

著者の測定した血中コレステロール値は、いづれも治療後、屠殺時にのみ施行したため、比較は出来ないが、治療後も高値を示したものが約1/3に認められている。

III. 総括並びに考按

1943年 Dunn et al. および Bailey & Bailey により alloxan による実験的糖尿病の作成成功以来、膵臓切除、Vitamin C 大量連続投与、成長ホルモン投与、食餌性糖尿病、その他、Dithizone, Oxine 等の薬物投与等種々の方法により、動物に糖尿病状態を作成し、各種の研究が行なわれて来た。

長谷川は、この実験的糖尿病状態を、alloxan を用いて惹起せしめ、下垂体 副腎系、雄性性

腺等につき、基礎的実験を行なっている。近年糖尿病の研究は進歩著しく、数多くの報告、数多くの見解が打出されて来たため、極めて複雑な因子多数を考慮せねばならなくなって来ている。

ヒトの糖尿病症例で、健康人に比し、インボテンツが高率に発生すると云う報告が多い点から、著者や長谷川は、糖尿病が泌尿生殖器にも何等かの変化・影響を与えているに違いないと云う想定の下に各種の実験を行なって来た。が前述のごとくヒトの糖尿病においては、因子が複雑であるため、第一段階として過血糖状態の持続が雄性性腺に如何なる変化を与えるかと云う点にのみ焦点を絞り、かつ併せて雄性性腺に関連する下垂体 副腎系にも検索を行なった次第である。

この観点から、著者はヒトの糖尿病の場合で下垂体機能に関係がある糖尿病につき、図25のごとき関連性を想定した。すなわち何等かの原因で下垂体機能の亢進があった場合、ヒトでは

下垂体・副腎系の関係せる糖尿病(ヒト)

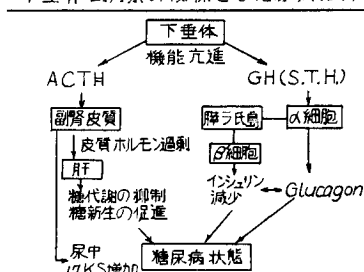


図 25

アロキサン家兎の下垂体・副腎系

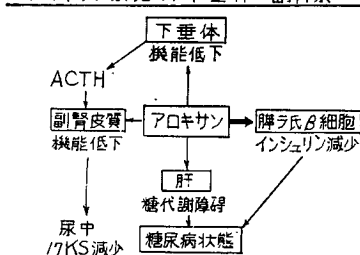


図 26

糖尿病状態を惹起する一つの因子となりえ、かつ下垂体・副腎系の機能的 Balance が崩れた時、当然の結果として性腺にも何等かの影響を与え得ると考えた。

家兎の場合は、アロキサンの毒性も加味し、逆に下垂体機能が低下傾向を示す事実から、図 26 のごとく関連性を想定した。家兎のこの想定を裏付けるものは長谷川および著者の各実験で、かなりの符合を示している。

従って雄性性腺も機能的・器質的变化を生じて当然であると考えた次第である。

以下著者の実験を要約すると

i) 体重変動；治療群においては、大体の傾向として体重の増加が著しい。体重増加は、下垂体・副腎系機能とは平衡しないが、他の精液所見・睪丸組織所見とはよく平衡している。無治療群と比較して、治療群は体重増加率が高く、かつ I 単独並に I+TGD 群においてわずかながら差異が認められた。

ii) 各種内分泌臓器および附属性腺の重量測定；無治療群に比し、治療群でも各下垂体・副腎・睪丸・その他附属性腺の湿重量に差異を認め得なかった。

iii) 下垂体ゴナドトロピン活性度；長谷川の

場合に比し、発症初期に近い程治療群の方が良好な Potency を示すが、糖尿病状態が持続するに従い、長谷川の無治療群と著者の治療群の間に差異がなくなり、次第と低下の傾向を示すようになる。

この下垂体ゴナドトロピン活性度の低下はアロキサン家兎において、尿中 17 KS・17 OHCS の低下状態と良く一致し、高血糖の持続が、アロキサン家兎においては下垂体・副腎系の機能を低下させ、相当長期間回復出来得ない状態に陥入るものと考えられる。また雄性性腺の治療効果が組織学的には認められるに関らず、これとは全く併行しない結果を得ている。

iv) 尿中 17 KS および 17 OHCS の測定

糖尿病状態の家兎においては、下垂体ゴナドトロピン活性度の低下と共に、尿中 17 KS および 17 OHCS が低下することは、下垂体よりの ACTH の減少と共に副腎皮質の機能も低下し、治療としてゴナドトロピンを投与しても逆行的に下垂体を刺激し得ない状態に陥入していると考えざるを得ない

この ACTH と副腎よりとわはれる 17 KS および 17 OHCS の態度は、下垂体・副腎系の関与するヒトの糖尿病状態とは全く逆の様相を呈している。ただし家兎の場合は、1つの機能低下と云う傾向を示すに過ぎないが、ヒトの場合は、下垂体・副腎系の関与が判然としない糖尿病も当然あるわけで、ヒトにおいて他の因子から糖尿病を発症し、この二次的影響で、下垂体・副腎系に変化を生ずる場合は、当然異なる結果を示すこととなるので、一元的な比較は困難である。

v) 精子数の測定および精子運動性の観察

著者の治療群では、長谷川の無治療群に比し、著明に改善されている。すなわち家兎の睪丸の組織学的変化と良く平衡し、治療によく反応している。I および TGD 併用例が最も良く効果を挙げているのは、TGD にも糖尿病治療効果がある点から考えても当然の結果であろう。

vi) 睪丸の組織学的検索

組織学的所見は、長谷川の場合 5 週を最低と

して以後恢復はして来るが, Hypospermato-genesis が大半を占めるに反し, 著者の治療群では, Focal arrest の状態にまで恢復するものが大部分である。

この組織学的所見から, 糖尿病状態における雄性性腺の変化は, 極力発症早期から治療を開始するのが良結果を得ることになる点が判然とした。

vii) 血液・尿所見

従来糖尿病時, アセトン体 (昏睡時上昇), 腎機能障碍等種々の症状や合併症が挙げられているので, その点からも, 腎機能の一端を知る意味で尿中蛋白・血中 Urea N, 血管変化の一端等代謝面からコレステロール, ケトン体等を測定し, 血糖値の高低・糖尿持続期間との関連を見んとしたが, この期間においては何等相関性を認めなかった。

IV. 結 語

泌尿器科領域において, 糖尿病が下垂体・副腎系および雄性性腺・附屬性腺に影響をおよぼすと云う長谷川の研究に対し, 著者は各種の治療を行ない, 次のとき結論を得た。

1. フロキササン糖尿家兎の雄性性腺は, 無治療群に比し, 可及的早期に糖尿病治療剤および性腺賦活剤を使用する程, その恢復も早い。

2. 下垂体・副腎系は, 糖尿病治療剤および性腺賦活剤の使用にも関わらず, 無治療群と同様に次第と機能低下の傾向をとる。

3. 以上の点より, ヒトの場合もインシュリン欠乏性 高血糖持続型の症例では下垂体・副腎系の機能低下が生ずれば, 同様雄性性腺の機能低下が生ずることが推測される。かかる場合は, 可及的早期に治療を行なえば雄性性腺は機能を恢復し得るであらう。

4. ヒトにおける糖尿病は, 現在単なる膵臓の内分泌疾患に止らず, 多腺性の因子によることが多く, 複雑を極め更に神経系・血管系の変化等も加わるため, 動物実験による研究には限度があるように思われた。

稿を終るに臨み, 御指導ならびに御校閲を賜った恩師石津俊教授および古川元明講師に衷心より感謝を捧

げると共に, 種々御助力をいただいた教室員諸氏ならびに, 帝国臓器製薬・同研究室の各位に心から感謝の意を表します (昭和40年8月30日脱稿)。

(本論文の要旨は, 昭和40年5月第53回日本泌尿器科学会総会, シンポジウム (I) 糖尿病の泌尿器科的合併症において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Beckett A. G. : The Lancet., **14** : 1069, 1964.
- 2) Bradburg, et al. : J. A. M., **A. 122** : 1165, 1943.
- 3) Haussay : Endocrinology, **25** : 158, 1944.
- 4) 林 : 日本人ならびに日本産医学実験動物の解剖学および生理学計数, 1955.
- 5) 平田 : 日内誌, **45** : 392, 1956.
- 6) 福田他 : 日本不妊学誌, **8** : 24, 1963.
- 7) 服部 : 東北医学雑誌, **54** : 63, 1950.
- 8) 萩原他 : 日内分泌誌, **34** : 369, 1958.
- 9) 堀内他 : 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 脳下垂体別冊 **61**, 1959.
- 10) 福留 : 東北医学雑誌, **55** : 1, 1957.
- 11) 今井 : 新潟学会雑誌, **71** : 1195, 1957.
- 12) 伊勢谷 : 京府大雑誌, **65** : 217, 1959.
- 13) 岩城他 : 北野病院紀要, **3** : 125, 1958.
- 14) 唐沢 : 日内泌誌, **32** : 797, 1957.
- 15) 唐沢 : 日内泌誌, **32** : 826, 1957.
- 16) 児玉他 : 日内泌誌, **33** : 823, 1957.
- 17) 児玉他 : 内科の領域, **6** : 571, 1958.
- 18) 後藤他 : 日内泌誌, **32** : 172, 1956.
- 19) 近藤他 : 日内泌誌, **32** : 169, 1956.
- 20) 近藤他 : 日内泌誌, **32** : 170, 1956.
- 21) Lentle, B. C. et al. : The Lancet, **12** : 544, 1964.
- 22) Macleod, J. et al. : J. Urol., **66** : 436, 1951.
- 23) 増田 : 広島医学, **8** : 23, 1960.
- 24) 的場他 : 東北医学雑誌, **54** : 256, 1956.
- 25) 宮地 : ホルモンと臨床, **11** : 41, 1963.
- 26) 百瀬他 : ホルモンと臨床, **10** : 79, 1962.
- 27) 中村他 : 最新医学, **13** : 2661, 1958.
- 28) 中野渡 : 東邦医会誌, **7** : 466, 1960.
- 29) 西崎 : 塩野義研究所年報, **10** : 1457, 1960.
- 30) 岡本他 : 日病学誌, **47** : 475, 1958.
- 31) 大原他 : 臨床と研究, **35** : 1236, 1958.
- 32) 王子 : 日内泌誌, **34** : 1281, 1959.

- 33) 大野：日内泌誌, **31** : 337, 1955.
- 34) 落合他：医療, **12** : 増刊号, 40, 1958.
- 35) 落合：産科と婦人科, **30** : 58, 1963.
- 36) 芥藤他：日内泌誌, **32** : 167, 1956.
- 37) 志田：産婦人科の世界, **15** : 27, 1963.
- 38) 塩屋：東京医学会誌, **68** : 301, 1960.
- 39) 角本他：日内泌誌, **33** : 917, 1958.
- 40) 高木他：ホルモンと臨床, **6** : 1138, 1958.
- 41) 竹田：日内学誌, **46** : 201, 1957.
- 42) 竹田　ホルモンと臨床, **3** : 852, (1955).
- 43) 館石他：日本臨床, **14** : 1326, 1956.
- 44) 栃本：お茶の水医誌, **7** : 1327, 1959.
- 45) 塚本：京府大雑誌, **62** : 365, 1957.
- 46) 渡辺他：日新医学, **45** : 61, 1958.
- 47) 山形：診療, **9** : 641, 1956.
- 48) 山口：最新医学, **11** : 99, 1956.
- 49) Young, F. G. : J. Clin. Endocrinol.,
531, 1951.

(1966年8月18日特別掲載受付)