

睪丸腫瘍の化学療法に関する研究

第II編 塩化カドミウムの睪丸腫瘍におよぼす影響について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：加藤篤二教授)

酒 徳 治 三 郎
蛭 多 量 令
吉 田 修
川 村 寿 一

CHEMOTHERAPY OF TESTICULAR TUMOR

II EFFECT OF CADMIUM CHLORIDE ON TESTICULAR TUMOR

Jisaburo SAKATOKU, Kazuyoshi EBISUTA, Osamu YOSHIDA and Juichi KAWAMURA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. T. Kato, M. D.)

As the basic experiment, rats were given CdCl_2 to induce testicular necrosis and the main organs were examined histologically. No noticeable abnormality was evident in any organ other than testicle. Histological alteration along with distribution of radioactivity in various organs following administration of $^{115\text{m}}\text{Cd} (\text{NO}_3)_2$ confirmed that the testicles become necrotic with minimal doses. These indicated that cadmium salt is applicable in human. Three patients with testicular tumor were treated with cadmium salt. In a case of seminoma, reduction of metastasized lesion was observed although the effect was transient. No influence of treatment was seen in the second case of embryonal carcinoma. The third treated patient with embryonal carcinoma developed gross hemorrhage from the lung and retroperitoneal metastatic foci on the seventh treatment day. The patient expired one month later and autopsy revealed atrophy of the remaining testicular tissue as well as marked angioneerosis in the testicular interstitial arteries. Based on these evidences, it is supposed that cadmium salts are agent for testicular tumors.

I 緒 言

睪丸腫瘍の大部分のものが germinal cell origin である点から、その母細胞である精細胞を強力に破壊し、造精機能を阻害する手段を使用することは、睪丸腫瘍に対する化学療法の一つの方向であると考え、第I編において Nitro-furan の利用成績について述べた。その他の造精機能を阻害する諸因子については、造精機能障害症の病因および男子に対する避妊法の開発などの目的で努力がはらわれて来た。内分泌学的因子のみならず、放射線、温熱などの物理

学的刺激や遺伝学的な要因、さらに諸種の化学物質による影響も検討され、代謝阻害物質、重金属塩などの作用が報告されている。また腫瘍に対する化学療法の開拓にともなって、抗腫瘍剤による造精機能障害の問題も取り上げられるようになった。

ここにおいて諸種の化学物質の造精機能、精細管におよぼす変化の程度についてみると、Pařízek^{21) 22) 23)} は極少量の Cd 塩にて高度の破壊をおこすことを実証し、これは他のものに比して作用が卓越していると思われる。蛭多⁶⁾ は

Cd の辜丸におよぼす変化を数種の抗腫瘍製剤と比較し、前者の作用が他に比べて極めて顕著であることを示した。

ここにおいて、Cd が辜丸腫瘍の化学療法剤として使用出来る可能性があるか否かについて、基礎的ならびに臨床的実験を行なったので、ここに報告する。

まず基礎的実験としては、ラットを使用して Cd 塩の辜丸ならびに他の重要臓器におよぼす影響を比較検討し、あわせて ^{115m}Cd を使用し臓器分布、含有量を測定した。

Ⅱ 基礎的実験

1. 実験材料および実験方法

実験 1. CdCl_2 皮下注射によるラットの辜丸および諸臓器の変化

1) 実験動物：体重 80~180g の Wistar 系雄ラットを使用し、実験開始前より自由飲水のもとに固型飼料で飼育した。これらの動物に下記のような処置をほどこして Table 1 に示す各群に属せしめた。

2) CdCl_2 溶液： $\text{CdCl}_2 \cdot 11/2\text{H}_2\text{O}$ (=228.36) の 0.004 Mol 水溶液を原液として使用した（以下「Cd 液」と略記する）。すなわち 1ml 中に Cd として 0.45mg を含有する。

実験動物を Cd 投与群と対照群とに 2 分し、Cd 投与群（30匹）に対しては体重 100g 当り「Cd 液」1ml を背部皮下に注射した。また対照群（10匹）には蒸留水のみを投与した。「Cd 液」投与後 2 週、4 週、および 6 週経過後にエーテルにて殺した。辜丸、副辜丸、前立腺（腹葉、側背葉）、精囊（凝固腺を含む）、副腎、脳下垂体、胸腺、腎、肝、脾および心を摘出し、10倍ホルマリン液で 24 時間固定後、それぞれトルジオンスバランスまたは上皿秤にて重量を測定し、体重 100g 当り各臓器の平均値を算出した。また以上の諸臓器は HE 染色にて組織学的に検討を加えた。なお対照群は 2 週間目に屠殺した。

実験 2. 放射性 Cd 投与による辜丸および諸臓器の Cd 分布

放射性 Cd 溶液：英国 Radiochemical Centre 製の $^{115m}\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ 溶液を蒸留水にて稀釈して、 $100\mu\text{C}/\text{ml}$ 溶液とした（以下「 ^{115m}Cd 液」と略記する）。本液は Cd にして $0.096\text{mg}/\text{ml}$ を含有する。体重 120~140g のラット 21 匹を使用し「Cd 液」投与と同時に「 ^{115m}Cd 液」を 1 匹当り 1ml を皮下注射した。

^{115m}Cd 分布の計測：「 ^{115m}Cd 液」投与後 18 時間目に

Table 1 臓器重量（体重 100g 当り）の変化（平均値±標準誤差）

実験群	辜丸 (g)	前立腺腹葉 (mg)	前立腺側背葉 (mg)	精囊 (mg)	副辜丸 (mg)	副腎 (mg)	脳下垂体 (mg)	胸腺 (mg)	腎 (g)	肝 (g)	脾 (g)	心 (g)
対 照	1.26±0.06	74±13	46±8	138±35	230±16	33±2	6.1±0.4	350±18	1.58±0.04	7.87±0.21	0.99±0.08	0.39±0.03
Cd ₂ 群 週 2	0.56±0.07*	22±4*	20±3*	27±4*	113±14*	43±3*	5.9±0.4	348±25	1.70±0.06	8.65±0.19	0.84±0.06	
Cd ₄ 群 週 4	0.23±0.02*	萎縮高度*	萎縮高度*	44±24*	萎縮高度*	31±0.9*	4.3±0.6*	320±20	0.87±0.02*	4.53±0.19	0.40±0.07	0.39±0.02
Cd ₆ 群 週 6	0.21±0.04	萎縮高度*	萎縮高度*	51±22*	萎縮高度*	25±0.6*	5.6±0.2*	340±10*	0.93±0.03*	5.19±1.23	0.28±0.01	3.40±0.01

士：標準誤差を示す。

*：それぞれの対照と比較し、1%の有意水準で有意の差のあるものを示す。

10匹, 90時間後に11匹のラットを断頭, 瀉血し, 睾丸, 副睾丸, 前立腺, 精囊 (凝固腺を含む), 副腎, 胸腺, 肝, 腎, 脾, 心, 小腸および脾を摘出した. 各臓器の湿潤重量を測定した後, その全量ないし一部をホモジナイズした. ただし小腸と脾については摘出は部分的に止めた.

ついで Well-type Scintillation Spectrometer SP-MIB (島津製) を用いて放射能を測定した. その際測定試料容積は 2ml に一定し, その net counts の σ を 0.5 % 以下にするために 測定時間を適宜伸縮 (最大15 分間) した. そして各臓器の含有総量 (以下 ^{115m}Cd 量と記す), 単位重量 (1 g) 当り含有量 (以下 ^{115m}Cd 濃度と記す) を全投与量に対する百分比で表わした.

2. 実験成績

実験 1. CdCl_2 皮下注射によるラットの睾丸および諸臓器の変化

対照群および Cd 投与群における各臓器重量実測値の平均値を Table 1 に示した.

睾丸重量のみを図示すると Fig. 1 如くとなる. すなわち Cd 液の投与によって, 2 週間後にはすでに重

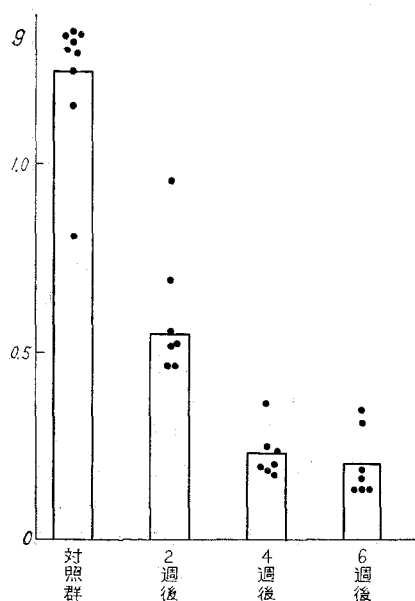


Fig. 1 Cd 注射後の睾丸重量の変動

量は 1/2 以下となり, 4 週間ではさらに減少して対照の約 1/5 を占めるにすぎない. 6 週間では 4 週間との間に大差がみられない.

副性器である前立腺は腹葉, 側背葉ともに 2 週間後には萎縮が著明であるが, 特に前者には高度であった (Fig. 2). 精囊の重量減少も顕著で, 4 週間, 6 週

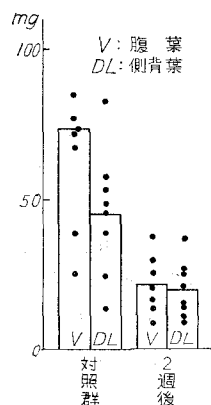


Fig. 2 前立腺重量の変動

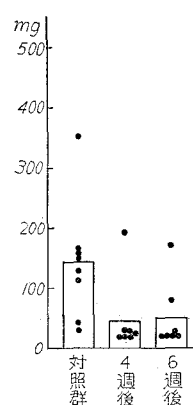


Fig. 3 精囊重量の変動

間後では対照群の約 1/3 に萎縮を示した (Fig. 3).

その他の重要内分泌臓器の重量変動を観察すると下垂体は 2 週間後では対照と不変であるが, 以降重量の増加がみられ, 副腎は逆にやや重量の減少を示した. 胸腺は全実験期間を通じて最も変動が少なかった (Fig. 4).

また肝および腎ではやや重量の増加が, また脾では軽度の減少がみとめられた (Fig. 5).

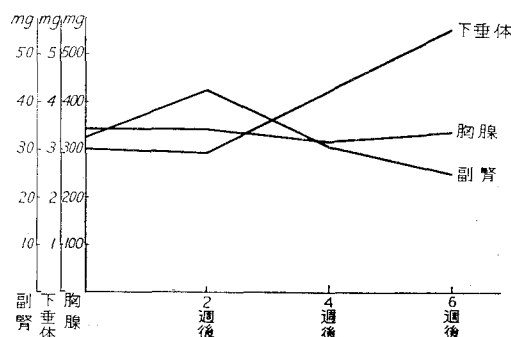


Fig. 4 重要内分泌臓器の重量変動

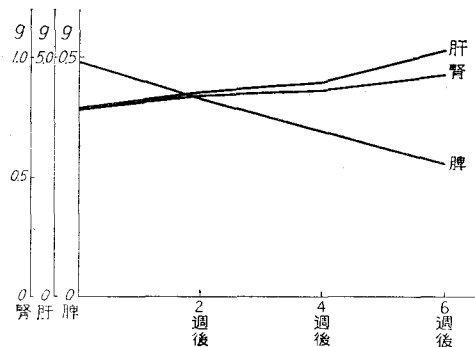


Fig. 5 肝・腎・脾の重量変動

辜丸の組織学的所見としては2週間目において精細管径が小さくなり、腔内には細胞の数が減じてその染色性が低下し、わずかに破壊された核の名残りを止めるのみである。間質にも円形細胞の浸潤が強く、浮腫性を呈している。4週後および6週後においては、精細管の壊死、萎縮はさらに高度になり、染色性の不良な島状の形態を呈する。前立腺側背葉および腹葉においても、投与後2週間ですでに上皮の萎縮および退行性変化が著明である。精囊上皮もその高さが減じ、腺上皮に退行性変化がみられるが、副辜丸上皮の変化は

軽度で、対照群との差は少ない。下垂体、副腎、胸腺においてはHE染色のみでは対照群とCd投与群の間には見るべき所見はなかった。また肝、腎、脾、心についても同様に2群間には差はみられなかった。

実験2. 放射性Cd投与による辜丸および諸臓器のCd分布

Cd投与18時間および90時間後の各臓器重量、各臓器における ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度を表2に示した。

1) 臓器別 ^{115m}Cd 量：肝は他臓器に比べて圧倒的

Table 2 Cd投与18時間および90時間後における臓器別 ^{115m}Cd 量および ^{115m}Cd 濃度(平均値±標準誤差)

臓器	18時間			90時間		
	重量(g)	^{115m}Cd 量	^{115m}Cd 濃度	重量(g)	^{115m}Cd 量	^{115m}Cd 濃度
辜丸	1.80±0.08	0.098±0.007	0.057±0.004	1.3±0.04	0.070±0.006	0.053±0.003
副辜丸				0.4±0.03	0.035±0.004	0.079±0.007
前立腺	120±11	0.019±0.002	0.18±0.02	135±7	0.026±0.003	0.20±0.02
精囊				118±12	0.022±0.003	0.22±0.03
副腎	27±2.3	0.010±0.003	0.45±0.10	38±1.3	0.016±0.006	0.43±0.10
胸腺	344±24	0.060±0.003	0.19±0.02	289±26	0.072±0.012	0.24±0.03
肺	0.9±0.01	0.11±0.010	0.12±0.01	0.9±0.06	0.13±0.01	0.15±0.01
脾	410±22	0.16±0.02	0.39±0.04	405±36	0.18±0.02	0.48±0.03
心	0.6±0.02	0.15±0.01	0.25±0.02	0.6±0.02	0.15±0.01	0.26±0.02
腎	1.4±0.06	1.55±0.14	1.13±0.11	1.4±0.05	2.73±0.14	2.02±0.16
肝	8.2±0.2	47.4±3.0	5.78±0.36	7.6±0.3	38.7±2.0	5.10±0.24
小腸			0.44±0.03			0.20±0.01
脾			1.02±0.11			1.61±0.19

に高い値を示し、18時間では47.4%と投与量のおよそ半ばに達し、90時間後には減少して38.7%となる。

腎は肝に次いで多量を含むが、なお肝の20~30分の1にすぎない。Cd投与により18時間では1.55%、90時間では2.73%と後者に増加をみとめている。

辜丸、胸腺、肺、脾および心の諸臓器における ^{115m}Cd 量は0.2~0.05%の間に分布し一般に少量である。

副辜丸、前立腺、精囊腺および副腎はいずれも0.05%以下の微量を証明した臓器である。

2) 臓器別 ^{115m}Cd 濃度： ^{115m}Cd 量を測定した上述の諸臓器に、脾、小腸を加えてその濃度を求めたところ、次のような成績をえた。

肝の ^{115m}Cd 量は諸臓器中の主位を占めていたが、濃度においても最大の値を示し5~6%となった。

腎および脾は肝に次ぐ高濃度を示し、1~2%で、両者と90時間値のそれは18時間値よりも増加をみとめた。

小腸、脾および副腎では何れも0.4~0.5%と微量であった。この中で小腸のみが90時間値において激減し

ていた。

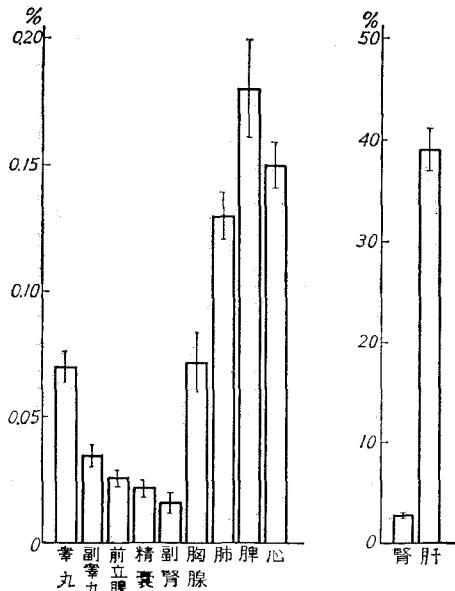
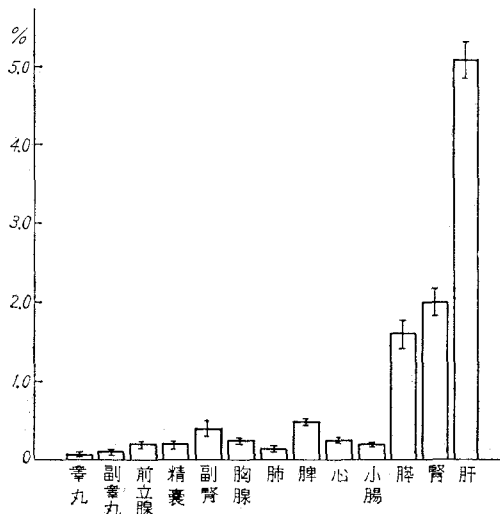
心、肺、胸腺、精囊、前立腺、副辜丸および辜丸はいずれも0.3%以下の濃度を示し、経時的变化はほとんどみとめられない。

^{115m}Cd 投与後90時間の臓器別分布量とその含有濃度を図示すると図6、7の如くとなる。ここで辜丸を他の臓器と比較すると、分布の点では肝、腎、脾、心、肺、胸腺よりも少ないが、副辜丸、前立腺、精囊などの副性器よりも多く、また副腎よりも多量に含まれていることがわかる。しかるに臓器別の濃度を算出すると、辜丸は測定したすべての臓器中で最も低い値を示した。

3. 小括

基礎的実験としては辜丸重量の変動、精細管の組織学的変化、他の臓器におよぼす影響、および放射性カドミウムの臓器分布および含有量について検討を加えた。

投与後の辜丸重量の変動をみると、2週間後には対照の1/2、さらに6週間後には1/6と驚くべき高度の

Fig. 6 ^{115}mCd 投与90時間 臓器別分布量Fig. 7 ^{115}mCd 投与90時間 臓器別含有濃度

萎縮を示した。また組織学的にも精細管は完璧な破壊がみられた。

前立腺、精嚢などの副性器にも重量減少と腺組織の退行性変化がみられた。しかるに他の主要内分泌臓器や肝、腎などにはみるべき変動は証明されなかった。

次にカドミウムの臓器分布を知るために放射性カドミウム ^{115}mCd をラットに投与した。各臓器をホモジナイズして scintillation spectrometer にて測定すると、上述のように投与全量の約40%は肝に移行し、他の臓器分布は少なく、睪丸では0.07%であった。これ

を臓器単位重量あたりの含有量に換算すると、睪丸では最も低い濃度を示した。

以上の成績よりカドミウムは特に睪丸に親和性が強く、極微量で完全な破壊をなし、かつこの程度の投与量では他の主要臓器に対する影響がほとんどないことが判明した。

ここにおいて Cd の睪丸腫瘍に対する影響を臨床的に検索することにふみ切った。

III 臨床実験

1. 実験対象および実験方法

京都大学医学部泌尿器科に入院した睪丸腫瘍患者について、すでに明らかな転移巣を形成し、他の如何なる治療をもっても根治することが不可能と考えられた3例をえらんで実施した。

精製 CdCl_2 を生理的食塩水にて溶解し 2mg/L 溶液として 高圧滅菌をほどこし、点滴静脈注射に使用した。使用量は1日 CdCl_2 量として 20~40mg, 3日より7日にわたって連日投与を行なった (Table 3)。自験3例についてその所見を略述する。

Table 3 Cd 臨床的用例

症 例	診 断	CdCl_2 投与量	備 考
1. 39才	左 Seminoma + Virchow 転移	20mg×7	転移巣の縮小
2. 23才	右胎生癌 + 後腹膜転移	20mg×3	
3. 21才	左胎生癌 + 肺、後腹膜転移	40mg×7	癌巣より高度の出血

2. 症例の経過

症例 1. 39才、店員。

主訴：左陰嚢内容の腫大。

初診時所見：体格やや小、栄養やや低下した男子。局所所見としては、左陰嚢内容は小児頭大に腫大し、表面は平滑であるが硬く、重い。透光性、圧痛とともに陰性で、陰茎は右側に変位している (Fig. 8)。尿道口は下裂の状態を示していた。鼠径リンパ腺、前立腺には異常はみられない。腹部は平坦であるが、左上腹部に硬い抵抗が触知された。胸部は打聴診上正常。左鎖骨上リンパ腺は鶏卵大に腫大し、硬く、移動性を欠如していた (Fig. 9)。

尿所見：黄色清透、蛋白定性試験陰性、沈渣に異常所見をみとめない。

検血所見：赤血球数 392×10^4 、白血球数 6,900、血色素量 8%、白血球分画には特に異常はみられない。

生化学的検査：血清蛋白量 6.2g/dl, NPN 30.0mg/dl, クレアチニン 1.1mg/dl, 尿中 17-KS 量 12.2mg/day。

PSP試験 15分値31%, 血圧 130/90mmHg, 心電図正常.

黄疸指数 4, CoR 3, CdR 8, CRP (+), ASLO 50 Todd u.

X線検査所見：胸部単純像では転移巣は証明されず。IVPにて右腎尿管は正常であるが、左側は軽度の水腎像を呈していたが、造影剤の排出は比較的良好であった。後腹膜腔気体注入では左側は気体が入らなかった。

以上の所見から左辜丸腫瘍の左後腹膜腔ならびに鎖骨上リンパ腺転移と診断した。

手術所見：腰麻下で左高位除辜術を施行した。摘除標本は大きさ 10.0×8.5×7.8cm, 重量 320g であり、断面は淡紅灰白色髄様を呈していた。組織学的には seminoma であった。

Cd 投与後の経過：術後5日目より CdCl₂ 液を1日 20mg あたり 経静脈性に連日7日にわたって投与した。点滴速度は可及的におそく調節したが、点滴中およびその直後において、発熱、悪心、血圧下降その他の不快な副作用はみられなかった。手術創も完治し、全身状態も改善された。投与開始後2週間では左鎖骨リンパ腺の転移巣は著明に縮小した(Fig.10)。しかし同時に行なった IVP では左腎の水腎の状態は投与前と大差はなかった。本症例に対してリンパ腺の生検を行ないさらに Cd 投与を再度試みる予定であったところ、患者の希望によって止むなく退院させた。退院後7カ月で自宅にて死亡した。

退院前の末梢血液所見、肝機能検査では薬剤の副作用と考えられる異常はみられなかった。

症例 2. 23才、学生。

主訴 初診5カ月前よりの右陰囊内容の無痛性腫大。

初診時所見：体格中等、栄養はほぼ正常。胸腹部には異常なく、右陰囊は手拳大に腫大し、表面平滑、硬である。その他外陰部に異常なく、鎖骨上リンパ腺腫大せず、女性化乳房もない。

検査所見：赤血球数 558×10⁴, 血色素量 11.4%, NPN 26.2mg/dl, クレアチニン 1.25mg/dl. 黄疸指数 5, CoR 5, CdR 7. 血圧 110/70mmHg. 心電図は洞性頻脈のみ。尿中 17-KS 4.7mg/day, 尿中ゴナドトロピン 6~24単位。

X線検査所見：胸部単純像では転移巣は証明されず。IVP, 後腹膜腔気体注入像でも異常はみられなかった。しかし下大静脈造影では腎静脈の高さに腫瘍によると思われる圧迫像をみとめた。

手術所見：以上より右辜丸腫瘍およびその後腹膜リ

ンパ腺転移と診断して、まず腰麻の下で高位除辜術を施行した。摘除標本は大きさ 8.0×6.0×5.0cm, 重さ 160g で、組織学的には embryonal carcinoma と診断された。除辜術後2週間目に経腹膜的に後腹膜腔リンパ腺切除術を施行した。右腎静脈の下に大きさ鳩卵大および鶏卵大の転移巣が証明された。

Cd 投与後の経過：本症例に対しても、症例1と同処方の Cd 溶液を経静脈的に投与した。3日連続投与によっても全く副作用はみられなかったが、患者の家族の希望により以降の投与は中止するの止むなきにいたった。手術創も治癒し、臨床的に再発もみられなかったので退院した。以後約1年間は比較的健康に経過していたが、再発のため治療開始後1年10カ月で自宅にて死亡した。

症例 3. 21才、会社員。

主訴 左除辜術後の左大腹部腫瘍。

初診時所見：体格中等、栄養やや貧。胸頸部には軽度の女性化乳房をみとめるのみである。左下腹部に手拳大硬、移動性を欠く腫瘍を触知する。他院によって摘除された左辜丸腫瘍の組織学的診断は embryonal carcinoma であった。

検査所見：赤血球数 309×10⁴, 血色素量 10.0g/dl, 白血球数4,200, ヘマトクリット 31.5%, NPN 37.8 mg/dl, 血清蛋白量 6.9g/dl. GOT 19.0u, GPT 14.5u 血清酸性フォスファターゼ 2.0, アルカリ性フォスファターゼ15.8, アミラーゼ 112.5. CRP (+5), ASLO 100 Todd u. RAT (-). クレアチニン 1.38mg/dl, Na 145.5mEq/L, K 4.40 mEq/L, Ca 5.28mEq/L, Cl 113.7mEq/L, P 4.21mg/L.

血清総蛋白量 6.6g/dl, アルブミン 46.6%で減少し、 γ -グロブリン24.7%で上昇。

PSP 15分値17%, PI-Renogram にて右側の RPF は低下。

黄疸指数 3, CoR 1, CdR 16.

尿中 estrogen 154.0 μ g/day, pregnandiol 3.0mg/day, ゴナドトロピン96単位以上。

X線検査所見：胸部単純撮影像では両側肺野に米粒大よりくるみ大の転移巣数個を証明した。また IVP では左側腎機能は低下してほとんど腎盂像をうることは出来なかった。

Cd 投与後経過：以上の所見より 辜丸 embryonal carcinoma の後腹膜腔転移、一部絨毛癌の疑ももたれ、Cd 溶液の投与を行なった。

Cd 溶液の調整は前記の通りであるが、1日量を 40mg に増量して使用した。連日投与を続け7日目総量 280mg に達した際に突然胸腔内に多量の出血を来

してショック状態となったため、緊急開胸し左肺肋膜面に存在する出血性転移病巣を切除した。術後4時間にて次いで腹腔内出血のために再び血圧下降しショック状態を呈したので直ちに開腹し、腹膜面を破壊し腹腔内に露出した後腹膜腔転移巣を切除し、圧迫して造袋術をほどこして止血タンポンにて圧迫した。術後も貧血が強く全身状態が不良のため、Cd 溶液注入は中止して対症的に処置をしたが、術後30日に死亡した。

剖検所見：主要所見としては睾丸腫瘍の転移性再発が後腹膜リンパ腺、両肺、左腎門部にみられ、左腎は水腎を呈していた。

組織学的に極めて特徴的なことは腫瘍組織には壊死、出血巣が極めて多く、腫瘍組織はその間に島状を呈して散在しており、このような像は種々の転移部位に同様の所見であった (Fig. 11)。

右睾丸組織像は極めて興味ある所見を示していた。精細管径は極度に萎小し、造精機能は全く停止しており、管腔内には多くの剥離細胞がみられた。また間質には中等度の浮腫と軽度の円形細胞浸潤がみとめられた。さらに特徴的な所見として細動脈壁には典型的な血管壊死 *angionecrosis* を証明した (Fig. 12)。

3. 小 括

3例の転移巣を有する睾丸腫瘍患者に対してCdCl₂ 溶液の点滴静脈注射を行なうて、Cd 剤の睾丸腫瘍ならびにその患者におよぼす影響について検討を加えた。症例1は *seminoma* で、その鎖骨上リンパ腺転移巣がCd 剤の投与によってやや縮小した。しかし他の後腹膜腔内の転移巣に対しては特にみとめられるというほどの作用はなかった。症例2は効果判定にいたらず止むなく投与を中止した例である。症例3はCd 剤投与後7日目に転移巣より大出血を来して緊急手術を行ない、その後1カ月にて死亡したものである。本例の剖検所見において腫瘍に多くの出血巣と壊死巣がみられたが、これがCd 剤の直接的作用か否かについてはなお不明である。また剖検時に見られた睾丸組織で、著明な血管壊死がみられたのは誠に興味ある点と考えられた。これらの臨床成績よりCd 剤は人体においても、睾丸およびその血管系に破壊的な作用があることが推定された。

臨床例は僅かに3例であるが、Cd 剤投与中および投与直後には、発熱、造血障害、肝、腎機能低下などの副作用は全く認められなかった。

IV 総括ならびに考按

睾丸腫瘍の治療法は手術的療法、放射線療法に併せて化学療法が重要な価値を占めることは

現在では多くの学者の意見が一致している。しかしながら、実際に臨床上腫瘍の症例に遭遇して、多くの化学療法剤の中からいずれを選ぶかについては少なからず困惑するのが常である。この点に関して さきに蛭多^{6,7)} は多くの化学療法剤の中から造精機能に影響の強いものの選択を検討した。すなわち Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin, Merphyrin, Carzino-phyllin, Toyomycin, Azaguamin などの抗腫瘍剤を用いて実験的に造精機能障害を形成し、その変化の程度を検討した。その結果これらの化学療法剤の中ではアルキル化物質が最も作用が強いと結論している。さらに彼はその研究において CdCl₂ が、他の如何なる薬剤よりも精細管破壊作用が強いことを強調している。

睾丸腫瘍の大部分が *germinal cell origin* であるので、*germinal cell* に影響力の強い薬剤を選ぶことにより、睾丸腫瘍化学療法の一つの方向が開かれると考え、著者は前編において Nitrofurantoin の影響について研究した。本編においては、この造精機能破壊作用の秀いでたCd が本腫瘍の症例に使用出来るものか否か、またその本腫瘍におよぼす作用は如何なるものかについて検討を加えた。

Pařízek^{21) 22) 23)} は少量のCd 塩をラットの皮下に注射すると、睾丸は萎小して重量が減少し、組織学的にも高度の破壊を示すことを記載し、その原因はCd の睾丸組織に対する特異的な作用であると唱えた。この卓越した成果は Allanson and Deanesly²⁾ (1962) ら^{3) 4) 12) 13) 14) 16) 17) 18) 19) 20) 28)} によって追試され、睾丸機能の研究に種々の新分野を提起するにいたった。Pařízek によれば副性器の重量減少も観察されており、これは去勢現象によるものであってCd 塩の直接的影響でないことを証明している。次にはさらに根本的な問題ではあるがCd の睾丸におよぼす破壊機転については、睾丸血管系に一次的に働くか、精細管に直接作用するかが論点となっている。

著者はかくも高度の障害を睾丸に与えてその重量の減少さえ招くCd 塩が、他の臓器に対しては如何なる影響をおよぼすかについてまず検

討を加えた。さらに投与された Cd が果して辜丸に如何なる濃度に集中するものか、組織親和性の強弱の程度について放射性 Cd を使用して追究し、辜丸に変化をおよぼす量で、他の臓器に影響はないものか否かについて検索した。

一方 Cd 中毒に関しては Prodan^{26) 27)} (1932) の実験をはじめ、公衆衛生学的、中毒学的に成書に詳しく記述されている^{11) 24) 30)}。しかしこれらの文献中には辜丸に対する影響についての記載は見られない。公衆衛生学、中毒学の立場からは生命に直接関係の深い臓器に対しての研究が優先するため、辜丸に意がはられなかったのは当然のことといえよう。しかし雄ラットに対する毒性が雌ラットに対するよりも強いという Johns¹⁵⁾ (1923) の実験結果は興味深い。また Alsberg and Schwartz²¹⁾ (1919), Schwartz and Alsberg²⁹⁾ (1923) が Cd 中毒時に辜丸の変色を認めているにもかかわらず、それ以上の検討を行っていない。一方 White³²⁾ (1955) が Cd は in vitro で精子に対して極めて強い毒性を有していることを見出し、辜丸と Cd との関連性が想定されるようになった。

投与された Cd の体内での分布状態は、投与経路の相違（経気道的、経口的、経静脈的）、実験動物の種類などによっても異なるが、肝に圧倒的に集積され、次いで腎に多い^{5) 8) 9) 10) 25) 31)}。¹¹⁵Cd による分布状態測定実験でも、皮下注射による検索は、わずかに兎に反復注射した報告がみられるのみである。ラットに対しての皮下注射では考察されていない。

しかし、Decker et al.⁵⁾ (1957) はラットを用いて ¹¹⁵Cd を経静脈性に 1 回の注射を行ない、その各臓器における体内分布を検討している。その成績では肝には 4 時間後に 60% 以上が含有され、それが大した変動もなく 5 週間後にもなお持続している。腎には 4 時間後に 1.6% 含有され、以後徐々に増して 5 週間後には 5.1% となっている。肺には 4 時間後に 0.75%、以後漸減して 5 週間後には認められなくなる。また、腸管には 4 時間後に 25% あったものが、72 時間後には 6.5% と激減し、以後漸減して 5 週間後には 3% となる。一方、糞便内には短時間

で増加を示し、72 時間後までに 18.5% が、さらに 5 週間後までには 22% が排泄される。かくて彼等は肝、腎、肺、消化管、糞便の測定より、投与量の 88.3% から 99.6% までを回収している。他の臓器に関する記載はみられないが、この成績より推定すると、他の小さな諸臓器における含有量は極めて少なく、また尿への排泄も僅かであろうと考えられる。

¹¹⁵Cd 濃度については Decker ら⁵⁾ の成績は、肝では 4 時間後から 5 週後まで 4.4~4.6% と変動なく、腎では 4 時間後 0.95% から 2 週間後 0.83% に減少し、5 週間後には 2.0% と増加している。また、肺では 4 時間後 0.75%、24 時間後 0.83%、以後は減じて 5 週間後には認められなくなる。濃度分布に関する著者の実験成績では、^{115m}Cd 量の場合と異なり、肝、腎では高い値を示している。

辜丸内の ^{115m}Cd 濃度は、被検臓器中で最小の値を示した。辜丸のそれを 1 とすると、辜丸と重量の近似した腎のそれは 40 と大差を示す。また ^{115m}Cd 量の近似する肺、胸腺、心および脾と比較しても、その値はそれぞれ 3, 4, 5 および 8 となっている。Pařízek²³⁾ (1960) は Cd の皮下注射で辜丸組織は破壊されるのにその臓器濃度が僅少であることは、Cd が辜丸に高度の親和性を有するとして特に重要視し、肝のおよそ 1/100 であるといっている。この値は著者の結果と全く一致するが、彼の論文には残念ながら肝以外の臓器についての記載はみられない。

実験 1 において辜丸萎縮が特異的に高度であることを確認したが、それにもかかわらず実験 2 において Cd の辜丸内濃度が測定諸臓器中で最小であったことは誠に興味深い。Pařízek²²⁾ (1957) はこのように少量の Cd の皮下投与で惹起される辜丸の変化は特異的で、辜丸の代謝と機能の解明に新たな可能性を示すものだと考えている。

著者の実験成績からは、比較的実験期間は短かいとはいえ、辜丸および副性器以外の主要臓器には組織学的にも、重篤な変化をみたものはなかった。以上の文献的考按および、自験成績から、辜丸を十分に破壊する量にても他の臓器

に対する影響は少ないものと考え、臨床実験を施行した。

臨床例は僅かに3例のみで、かつ経過を比較的观察できたものは症例1および3の2例にすぎなかったため、これのみをもってCdの睾丸腫瘍に対する作用を云々するのが危険なことは勿論である。

しかしながら seminoma の1例においては鎖骨上リンパ腺転移巣が、Cd 剤投与によって明らかな縮小をしめたのは、実に興味深いことと考えられる。また embryonal carcinoma の症例に対して Cd 剤を投与したところ、7日目に同時に2カ所の転移巣から大出血を来し、剖検によっても病巣内に多くの出血、壊死像をみたことは、Cd 剤との関連性が全くないとは論じがたいように思われる。さらに本症例においては、残存睾丸の血管に高度の angionecrosis がみられ、この所見は、人体においてもCdが睾丸血管系に一次的に働くのを推測させるにたるもののように思われる。さらに腫瘍化した血管に対しても同様の作用を有するとすれば、上記の病巣内の出血の説明も可能なように考えられる。またこの程度の投与量では他の臓器には特に重篤な変化を与えないので、かかる治療法は今後ともさらに検討が加えられる価値があるものと考えられ、Cd 化合物の開発が切に望まれる次第である。

V 結 語

Cd 塩が睾丸精細管に対して 高度の破壊作用を有している事実より、germ cell origin である睾丸腫瘍に対して Cd 塩が如何なる影響をおよぼすかについて検討を加えた。

まず基礎実験としては、ラットに少量の CdCl_2 を投与すると、睾丸および副性器は選択的な萎縮をおこし、他の主要臓器はほとんど影響されないことを確認した。

ラットの皮下に少量の Cd 塩と同時に $^{115\text{m}}\text{Cd}$ を与え、18時間後、90時間後の睾丸、前立腺、精囊、副睾丸、副腎、胸腺、肺、脾、心、腎、肝、小腸、脾の臓器別 $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 量および $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 濃度と それらの変動を検討した。

睾丸の $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 量は投与量の $0.07\% \sim 0.1\%$

と少量で、胸腺、肺、脾、心のそれに近かった。また肝には $40 \sim 50\%$ と圧倒的に集中し（小腸、脾を除き）、腎の 2% がそれに次いでいる。睾丸の $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 濃度は被検臓器中最小（ 0.05% ）で、それを1とすると最大の肝はおおよそ100となり、睾丸と重量の近似した腎では40、 $^{115\text{m}}\text{Cd}$ 量の近似した肺、胸腺、心および脾のそれはそれぞれ3、4、5および8である。このことより Cd が睾丸に対して特異的な親和性を有することを示していると考えた。

以上の成績から、睾丸腫瘍の3例に CdCl_2 を投与してその影響を観察した。seminoma の転移巣に対しては、その縮小に影響があったもののように考えられた。また embryonal carcinoma の1例では、投与後転移巣よりの大出血をみとめ、組織学的にも出血、壊死が高度であった。また残存睾丸の angionecrosis が著明であった点から、Cd 剤が人体睾丸に対してもその血管系を中心に退行性の影響を与えるものと推論した。

以上症例数が少ななお検討の余地は残されていると思われ、今後症例数の増加と、Cd 化合物にて適当な薬剤を選択する検討も残されていると思われる。

本論文の要旨は1966年12月大阪市で開催された日本癌治療学会総会シンポジウム「睾丸腫瘍」において酒徳が口演した。

擧筆するにあたり、恩師稲田名誉教授の御指導ならびに加藤教授の御校閲に深謝する。また教室員各位の御協力に心から感謝する。

文 献

- 1) Alsberg, C. L. and Schwartz, E. W. : Pharmacological action of cadmium. J. Pharmacol., **13** : 504, 1919.
- 2) Allanson, M. and Deanesly, R. : Observation on cadmium damage and repair in rat testis and the effect on the pituitary gonadotrophins. J. Endocrinol., **24**:453, 1962.
- 3) Cameron, E. and Foster, C. L. : Observations on the histological effects of sublethal doses of cadmium chloride in the rabbit. I. The effect on the testis. J. Anat., **97** : 269, 1963.

- 4) Chiquoine, A. D. : Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. *Anat. Rec.*, **149** : 23, 1964.
- 5) Decker, C. F., Byerrum, R. U. and Hoppert, C. A. : A study of the distribution and retention of cadmium-115 in the albino rat. *Arch. Biochem. Biophys.*, **66** : 140, 1957.
- 6) 蛭多量令：造精機能障害に関する実験的研究 第Ⅰ編 諸種薬物の精細管におよぼす影響について，泌尿紀要，**12** : 1339, 1966.
- 7) 蛭多量令：造精機能障害に関する実験的研究 第Ⅱ編 カドミウム塩の辜丸および諸臓器におよぼす影響について，泌尿紀要，**12** : 1357, 1966.
- 8) Friberg, L. : Further investigation on chronic cadmium poisoning : A study on rabbits with radioactive cadmium. *Arch. Invest. Hyg.*, **5** : 30, 1952.
- 9) Friberg, L. : Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning : A study of excretion, distribution, and toxicity of cadmium in animals. *A. M. A. Archives of Industrial Health*, **13** : 18, 1956.
- 10) Friberg, L. and Odeblad, E. : Localization of Cd^{115} in different organs. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **41** : 96, 1957.
- 11) Goodman, L. S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2nd. Ed., p. 994, MacMillan Co. N. Y., 1955.
- 12) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : Zinc protection against cadmium injury to rat testis. *Arch. Path.*, **71** : 274, 1961.
- 13) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : The selective injurious response of testicular and epididymal blood vessels to cadmium and its prevention by zinc. *Am. J. Path.*, **42** : 658, 1963.
- 14) Gunn, S. A., Gould, T. C. and Anderson, W. A. D. : Cadmium-induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J. Nat. Cancer Inst.*, **31** : 745, 1963.
- 15) Johns, C. O., Finks, A. J. and Alsberg, C. L. : Chronic intoxication by small quantities of cadmium chlorids in the diet. *J. Pharmacol.*, **21** : 59, 1923.
- 16) Kar, A. B. : Chemical sterilization of male Rhesus monkey. *Endocrinology*, **69** : 1116, 1961.
- 17) Kar, A. B. and Das, R. P. : Sterilization of males by intratesticular administration of cadmium chloride. *Acta Endocrinol.*, **40** : 320, 1962.
- 18) 前川久太郎：カドミウムの精巣破壊作用，東京医大誌，**23** : 414, 1965.
- 19) Mason, K. E., Brown, J. A., Young, J. O. and Nesbit, R. R. : Cadmium-induced injury of the rat testis. *Anat. Rec.*, **149** : 135, 1964.
- 20) Meek, F. S. : Cellular changes induced by cadmium in mouse testis and liver. *Brit. J. Exper. Path.*, **40** : 503, 1959.
- 21) Pařízek, J. and Záhoř, Z. : Effect of cadmium salt on testicular tissue. *Nature*, **177** : 1936, 1956.
- 22) Pařízek, J. : The Destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocrinol.*, **15** : 56, 1957.
- 23) Pařízek, J. : Sterilization of the male by cadmium salts. *J. Reprod. Fertil.*, **1** : 294, 1960.
- 24) Patty, F. A. : Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 11, p. 1011, Interscience Pub., N. Y., 1963.
- 25) Potts, A. M., Simon, F. P., Tobias, J. M., Postel, S., Swift, M. N., Patt, H. M. and Gerard, R. W. : Distribution and fate of cadmium in the animal body. *Arch. Indust. Hyg.*, **2** : 175, 1959.
- 26) Prodan, L. : Cadmium poisoning. I. The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. *J. Indust. Hyg.*, **14** : 132, 1932.
- 27) Prodan, L. : Cadmium poisoning. II. Experimental cadmium poisoning. *J. Indust. Hyg.*, **14** : 175, 1932.
- 28) 沢内克彦：塩化カドミウムによるハツカネズミ精巣の形態変化ことに間細胞の再生と機能と

の関連について，北海医誌，**40**：9，1965.

- 29) Schwartz, E. W. and Alsberg, C. L. : Studies on the pharmacology of cadmium and zinc with particular reference to emesis. *J. Pharmacol.*, **21** : 1, 1923.
- 30) Sollmann, T. A. : *Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology*, 8th Ed., p.1305, Saunders Co., Philadelphia, 1957.
- 31) Tepperman, H. M. : The effect of BAL and BAL-Glucoside therapy on the excretion and tissue distribution of injected cadmium. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, **89** : 343, 1947.
- 32) White, I. G. : The toxicity of heavy metals to mammalian spermatozoa. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **33** : 359, 1955.

(1967年10月12日受付)

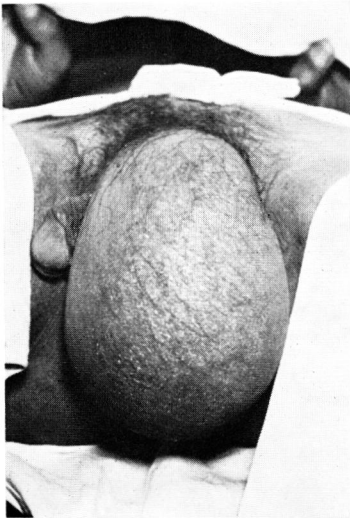


Fig. 8 症例1 左辜丸腫瘍局処所見

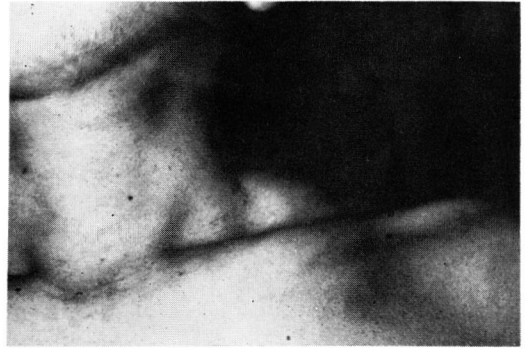


Fig. 9 症例1 Cd 投与前の鎖骨上リンパ腺転移像

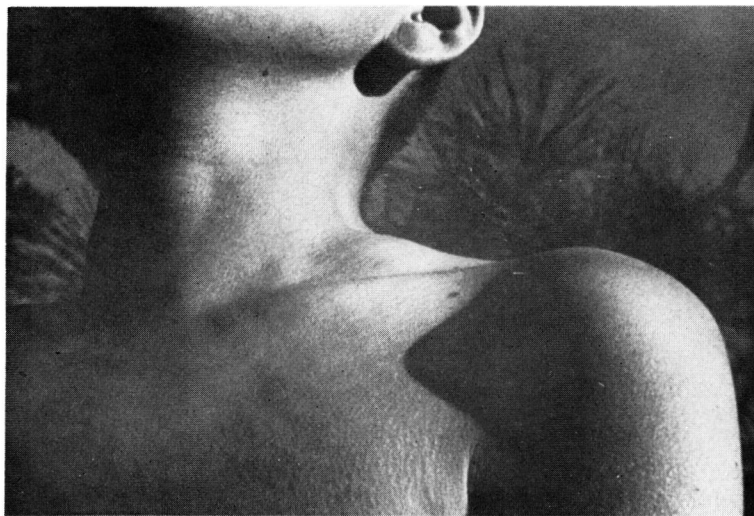


Fig. 10 症例1 Cd 投与後のリンパ腺の縮小

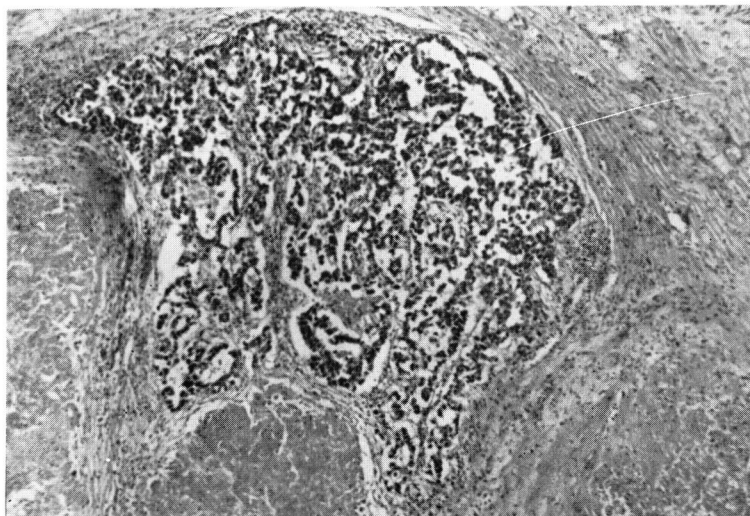


Fig. 11 症例3 剖検時の腫瘍組織像，壊死，出血などが著明である．

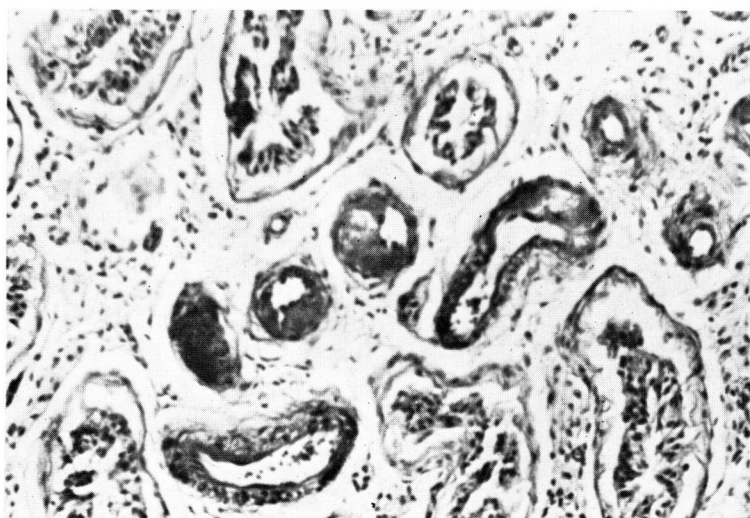


Fig. 12 症例3 剖検時の睾丸組織像．精細管の変性の他に血管壊死が顕著である