

X線のラットの精巣への作用 — 第1報

Action des rayons X sur le testicule du rat blanc (Première note)

Bergonié J, Tribondeau L. Compt Rend Soc Biol 57:400-2,1904

モルモットの雄をX線に曝露すると不妊になる研究が既にあるが、組織病理学的な報告は未だない。我々はこの実験をラット(シロネズミ *rat blanc*)で追試した。シロネズミは精巣が大きく、照射しやすく、持続性の精子形成があり(Regaud)、典型的な組織構造を有するという利点がある。

実験方法

できる限り一定条件下で照射するようつとめた。

使用したCrookes管は、対陰極冷却方式Chabaud-Villar管球で、Wehnelt断続器につないだコイルから二次電流を供給した。放射線透過性は、Benoistラジオクロメーターで計測した。二次回路に接続した電圧計の制御で、計測値が常に6となるようにした(著者のひとりのアイデアである)。照射野の境界には、穴をあけた鉛板を使用し、精巣にのみX線が当たるようにした。X線量は、照射時間および一次電流で定義される。照射時間10分、電流10A、距離15cmのとき、照射される放射線は4Hであった。電流は9~12Aの範囲で変動したが、対陰極と臓器の距離は15cm一定した。

実験手順

第1ロットの4匹のラット(I~IV)は、X線照射前に片側精巣を切除した。残存精巣には、以下の条件で照射した。ラットI:1回5分、8日間隔で5回照射、ラットII:1回2分、2日間隔で9回照射、ラットIII:1回5分、2日間隔で11回照射、ラットIV:1回10分、2日間隔で10回照射。いずれも、照射1ヶ月半後に精巣を切除した。

第2ロットのラット2匹については以下の通り。ラットV:両側精巣を1回10分、8日間隔で5回照射。一侧精巣は最終照射後直ちに切除、対側は1ヶ月半に切除。ラットVI、対照用。照射せずに片側精巣をラットVの非照射精巣と同時に切除、対側精巣はラットVの照射精巣と同時に切除。

組織学的所見

全般的所見:X線照射した全例において、表面組織(皮膚、体毛)には完全に、恒久的な正常構造を認めた。ラットI, II, III, IV, VIのX線照射前に切除した精巣は、肉眼的に正常であった。質感は軟らかく、透光試験では黄色調不透明、切開すると均一でわずかな漿液滲出をみるのみであった。ラットVIの2番目の非照射精巣は、1番目と同じ性状であったが、体積、重量ともに

大きく(1.03grに対して1.17gr)、やや腫大して見えた。ラットI, II, III, IVの照射後に切除した2番目の精巣は、1番目のものと形状、体積、重量に差は無かった(時に重量が増加するものがあったがわずかであるため無視した)。しかしその質感、透光所見、断面の状態は非常に特徴的であった。すなわち質感は正常より柔らかく、III, IVでは明らかな波動を触れた。透光試験では、精巣の全周にわたって白膜直下に、淡黄色の透光帯が認められた。その厚さは、III, IVで2mmであった。

精巣の中心部は、脆弱な組織で占められ、周辺とは薄い線維組織で隔てられている。薄膜を切開するとただちに漿液が滲出し、精巣は大きく陥没した。精巣の重量と液体の量を下記に示す。

	I	II	III
切開前の重量	0.55	1.53	1.55
液体の重量	0.12	0.90	0.95

流出した液体量は、ラットIでは精巣重量の約1/4、IIでは3/5、IIIでは3/5であった。

ラットIVでは、さらに多くの液体が見られたと思われるが、組織検査のために全体を固定した。このように液体の量はX線照射量に応じて増加した。

ラットVの、照射直後に切除した精巣では、遅れて切除した精巣よりも障害が少なく、全重量1.53gに対して液体は0.90gであった。

これは、X線の作用が照射後も遷延することを示す重要な所見である。

精巣上体は、ラットI, II, III, IVの最初の手術、ラットVIに行なった2回の手術、いずれにおいても完全に正常で、大きく、濃い白色の液体で充満していた。

これに対して、ラットI, II, III, IVの照射側、ラットVの両側の精巣上体は、虚脱し、体積は半減し、少量の乳白色の粘液を見るのみであった。

ラット性腺の排泄管を充満するクリーム状の液体は、正常では精子から成ることを考えると、この事実から、精子形成がX線によって障害されることを予測しうる。

要約

X線を精巣に照射すると、(1)外皮には影響を及ぼさず、(2)実質周辺部の漿液による置換を来し、(3)その後精巣上体が縮小する。

X線のラットの精巣への作用 — 第2報

Action des rayons X sur le testicule du rat blanc (Deuxième note)

Bergonié J, Tribondeau L. Compt Rend Soc Biol 57:592-5,1904

組織病理学的結果 — 本稿では、X線が精上皮の主たる作用である精子産生に及ぼす作用の研究に限定して述べるものとする。

Tellyesnicky 液による固定後、Regaud 推奨の Rabi のヘマトキシリン—サフラン染色だけで、精細管上皮の細胞成分の研究には十分である。しかし、Flemming 液固定後の Borrle のマゼンターインディゴカルミンピクリン酸、Flemming のサフラン—ゲンチアンオレンジ染色、Bouin 液固定後の Heidenhain 鉄ヘマトキシリン染色も有用な補助法である。

精巣の精子形成状態の唯一の実用的な評価法は、100本の精細管あたりについて (Sertoli 細胞のみをふくむ) 無精子性精細管と (精子系の細胞を含む) 有精子性精細管の比率をみることでありと考えられる。後者には、精子細胞 (spermatid)、精子 (spermatozoa) が含まれる。

我々は、このカウントを性腺の異なるレベルで数多く施行した。おなじ性腺でも場所により精子産生能は異なるので、数多く行なうことは重要である。

下表にその平均値を示す。これから、次のようなことが考えられる。

X線照射前の摘出精巣の精子産生能から、ラットを2つのグループに分けた。ラット I, III, VIは、十分な精子産生能を持ち、いずれも成獣であった。ラット II, IVは、精子産生が非常に遅延していた。これは老齢による現象と考えられた。

ラット Vは両側精巣に照射したが、III, VIと同じ系統に属し、また X線照射直後に摘出した精巣の精細管の半数以上に精子の破片を認めたことから、第1のグループに分類した。

ラット VIの一侧 (対照) 精巣照射後、第1報に記載した通り、2つ目の精巣には重量増加からわかる明らかな過産生が認められた。

ラット I, II, III, IV, Vでは、2つ目の精巣に照射後、この代償性過産生は見られなかったが、1つ目の精巣に見られたのと同じように正常精子形成に大きな変化が認められた。

精巣の変化は、照射 X線量と直接的な関係がある。ラット I, II (照射時間 25 分, 18 分) は、なお有精子性精細管が見られたが、数は非常に減少していた (ラット I 86% → 30%, ラット II 70% → 4%)。ラット III, IV, V (照射時間 55 分, 100 分, 50 分) には、無精子性精細管しか見られなかった。数本の有

精子性精細管 (75% → 5%) を残していたラット I は、照射量は少ない方から 2 番目であった。ラット II の精巣は、照射時間は 7 分間短かかったが、精母細胞 (spermatocyte) にまで至るものが 4% であった。この矛盾は、成熟ラット I の精巣の方が、老齢ラット II の精巣より破壊的外陰に良く耐えたためと説明できる。

精上皮破壊のメカニズムはどのようなものであろうか？

これは、実験的に精巣の排泄管を閉塞した Bouin, Regaud, Trounade らの実験に類似性を求めることができる。期間は短く、照射 1 ヶ月半後に、全ての精巣において完全変性が見られた。死滅細胞の痕跡はすべて消失し、既に再生徴候が認められた。すなわち無精子性精細管内に Sertoli 細胞の無糸分裂が数多く認められ、有精子性精細管には核形成が認められた (ラット I, II)。

X線照射直後に切除したラット Vでは、逆に精上皮の破壊が進行中で、精細管によって進行は不均一であったが時相を知ることは容易であった。

核形成像はいずれにも認めなかった。

大きな精母細胞は稀であった (精母細胞はほとんどが核形成に進む)。残存する場合は、Rabi 染色法でサフラン好性の染色糸が分解して小体となり、初めは点状精子となり、その後細胞質内に分散して、染色性を失い、消失する (核崩壊)。大きな精母細胞は稀に核濃縮 (pyknosis) を来たして消滅することもある。

小さな精母細胞 (spermatocyte)、精祖細胞 (spermatogonia)、精子細胞 (spermatid) は、もう少し長く残存する。その核は核濃縮を呈する。精母細胞、精祖細胞の色素凝縮は、塊状ないし中心部から始まる。精子細胞では輪状に始まる。濃縮した核は破碎してその後消失する。

	非照射精巣		照射精巣		有精子性精細管	
	無精子性精細管	有精子性精細管	無精子性精細管	有精子性精細管	非照射精巣	照射精巣
ラット I	14	86	70	30	75	5
ラット II	30	70	96	4	47	0
ラット III	30	109	100	0	100	0
ラット IV	67	33	100	0	13	0
ラット V (精巣2)		33	100	0	79	0
ラット VI (精巣1)	8	92	100	0	79	0
(精巣2)	0.3	99.7	100	0	99	0

様々な細胞で、核内あるいは核外の染色物質がしばしば残存している。

精子の消失にはさらに時間がかかるが、最終的に膨隆して崩壊する。

最終的に Sertoli 細胞のみ残存する。その核は正常に保たれ、完全な染色性を示して容易に識別でき、次第に無糸分裂を経て精細管の中心部に進入する。完全に破壊された非常に変化の強い精細管では、Sertoli 細胞自体にも変化があり、染色性が変化し、萎縮、消失する。

以上から、X線を照射した精巣では、単純な精上皮の脱落が起こるのではなく、排出管がその通過性を維持した状態で、細胞学的、化学的变化がおり、その場で吸収される現象が起こっていることがわかる。栄養合胞体細胞 [訳注：Sertoli 細胞] は長期の間にその位置が空洞化し、染色破片が散在し、その後完全に空虚になるが、初期の細胞の形状を保っている。

X線のラットの精巣への作用 — 第3報

Action des rayons X sur le testicule du rat blanc (Troisième note)

Bergonié J, Tribondeau L. Compt Rend Soc Biol 58:154-5,1905

組織学的所見

第2報で述べたX線影響下の精上皮の変性は、(1) 構築の大きな変化、(2) 特に精細管内の変化であった。

(1) 破壊された細胞が吸収されない限り、精細管の体積と外形は維持され、内腔細胞性デブリによるうっ滞を見るのみである(ラットV, 精巣I)。

完全に吸収されると、精細管には様々な程度の変化が現われる。わずかな変化のみの場合は、生理的な無精子精細管に類似しており、外形は保たれているが有精子精細管よりも小さく(平均1/3)、上皮の壁が薄く、空胞があり、内腔壁が不整である。より高度な障害の場合は、凹凸状になり、正常ではきれいな曲線を描く結合被膜が波打ち、内腔に落ちこんで隔壁様となりさらに二次的なヒダを生じる。さらに晩期には、これらのヒダが互いに密集して、結合織が著しく肥厚する。精細管は様々な程度に萎縮し、組織像では少数のSertoli細胞を含む島状組織となる。同時に、索状の上皮塊が充満して内腔が失われ、これが凝縮して周囲の結合織から遊離する。

(2) 精細管が縮小すると、互いの距離が離れる。正常精巣では互いに接している。生理的な無精子性精巣ではすべての場所で距離が離れているが、X線照射精巣ではこれがさらに顕著である。精細管の相対的体積と距離を評価するために、精巣全体の固定切片を厚紙の上に乗せて透明な容器に入れ、これを切って精細管の重さ、精細管間の距離を別々に計測した。正常精巣で

は、精細管の体積は3/4、距離は1/4であった。生理的な有精子性精巣では両者は同程度で、ラットIVの1番目の精巣がこれに相当する。X線照射精巣でこれを測定できたのは、精巣全体を固定したラットIVだけで、他については固定する前に細片に切断した際に陥没してしまったためである。この精巣の精細管の体積は1/11、精細管距離は10/11であった。

精細管距離の開大は、萎縮によるものだけではなく、破壊によるものもある。

我々は、顕微鏡下に、変性精巣の周辺部に液体の層が存在することを既に見いだしている。完全に固定したラットIVの2番目の精巣の顕微鏡検査により、この領域は厚さ2mmあるいはそれ以上で、精細管が存在しないことを確認した。この同じ精巣の中心部には、精細管を欠く大きな領域があり、破壊が深部に及んでいることを示している。

我々は、ラットIVの2つの精巣の全切片について、同じ視野数内に含まれる精細管を数えてこの破壊を確認した。すなわち、正常精巣では視野内に100個の精細管があるが、照射精巣では45個のみであった。従ってこのラットでは、100分のX線照射で、半数以上の精細管が消失したことになる。破壊された精細管のあとは、肉眼的には液体で置換されており、切片ではアルブミン豊富な液体貯溜が認められた。

X線のラットの精巣への作用 — 第4報

Action des rayons X sur le testicule du rat blanc (Quatrième note)

Bergonié J, Tribondeau L. Compt Rend Soc Biol 58:155-8,1905

組織学的所見

本稿は、我々の実験に関する3篇の前報を補足して、次のような照射後の状態を明らかにするものである。(1) 精上皮の脂肪、(2) 精巣の間質腺、(3) 精巣上体管とその内容

(1) まず初めに、X線を照射していない精巣の有精子性精細管の領域には、Flemming染色で黒染する脂肪的、Weigert銅ヘマトキシリン染色で染色される脂肪空胞が特徴的で、Regaud[1]が詳細に記載した位置に認められることを確認しておく。同時に、同じ精巣の無精子性精細管領域には、この2つの種類の脂肪が認められるが、分断したSertoli細胞の細胞質内に無秩序に広く分布している。

X線照射後の精細管は、通常の有精子性精細管と同様の外見を呈し、脂肪の所見も同様である。より変性の強い精細管でも、大きな脂肪とレシチンの空胞はSertoli合胞細胞に残存しており、脂肪産生能はこれらの要素に平行するものと思われる。Regaud, Tournadeもラットの精巣において、輸精管の変性に関して同様の事実を報告している [2]。

簡単な実験により、X線照射後の精巣上体では、間質腺が増大し、精細管が萎縮することがわかる。我々はこれを、厚紙の上に置いた標本の切片を計量してこれを証明した。

この実験では、X線作用後の間質腺の肥大は、精細管の無精子化と密接に関連していることが示された。実際、非照射精巣でも、(加齢によって)有精子性精細管の比率が大きいほど、間質組織が豊富である。対照(ラットVI)の1番目の精巣の間質組織を1とすると、他のラットの非照射精巣では次のようになる。

(1) 非常に活動的な精巣の間質組織

ラット I	1
ラット III	1.6

(2) 部分的無精子性精巣の間質組織

ラット II	2.6
ラット III	3.3

この肥大の原因は不明であるが確実に見られるもので、Regaud[3]が精子非産生期のモグラの精巣で観察したように「見かけ上」のものではないと考える。ラットの精巣もモグラと同じように、体積に大きな変化はなく、精細管はどんなに発達しても間質細胞を圧迫するとは考えられないからである。無精子状態では、実

際に間質腺の肥大が起こっている。

X線は、実験的に完全に無精子化した精巣では間質組織の肥厚を来たすが、照射時に活動的な精巣では強く、既に部分的に無精子化して、ここで見たように大きな間質組織をもつ精巣では弱く作用する。

X線照射後の状態：

(1) 活動性の精巣

ラット I

2番目の精巣の間質組織 = 3倍、1番目の精巣の8倍
ラット III

2番目の精巣の間質組織 = 2倍、1番目の精巣の7倍

(2) 既に部分的無精子状態の精巣

ラット II

2番目の精巣の間質組織 = 1倍、1番目の精巣の8倍
ラット IV

2番目の精巣の間質組織 = 1倍、1番目の精巣の1倍

間質の肥厚は、照射時間が短い精巣ほど強い。X線の作用が強すぎると、間質組織自体が破壊されるためである。これは、主にラットIVの精巣の表面で見られたことで、表層組織がすべて融解していた。

肥厚は、それ以前の除辜に対する代償的なものであるという反論も考えられる。代償性肥厚の存在を否定するものではないが、それはここに示したものよりもはるかに弱いものであろう。照射ラットの一例と同時に除辜された対照ラットの2番目の精巣では、1番目の精巣の1.3倍の間質組織しか認められなかった。

間質細胞の構造は、X線によって変化しないようで、強く照射すると突然消失する。その核の位置には、多くの非細胞分裂性切痕が認められる。間質組織には脂肪が豊富で、細胞質に脂肪封入体が存在する。さらに特に血管近傍の結合織柱が肥厚している。

(3) 照射の有無を問わず、すべての精巣の精巣上体の塗抹には、変性の無い精子が相当量認められた。唯一の例外はラットIVで、正常精巣の精巣上体の精子が比較的少なく、照射側では全く見られなかった。

精巣上体は、X線照射後は虚脱しているが、ラットIVを除いて大量の精子が認められた。精巣上体管の上皮壁に変化はなく、絨毛細胞も保たれていた。

我々のヒトにおける実験[4]からも予測されるように、精巣上体にある精子はX線によって破壊されない。精

巢上体の内容の一部あるいは全て(ラットIV)が駆出されると補充されずに、虚脱する。

精巢を完全に無精子化した動物の精巢上体に精子が見いだされる事実は、X線の精巢に対する作用の判断基準を授精能力の欠如とした Schönberg の実験 [5] の意義に再考を求めるものである。

付記：X線照射後の精巢上体に精細胞系(精子細胞、精母細胞)が存在しかつたことは、精上皮の破壊が、上皮脱落とその排出によるものではなく、局所における吸収によるものであることを示唆する新たな所見である。

-
1. Archive d'anatomie microscopique, 1901
 2. Soc. de Biologie, 1903
 3. Comptes rendus de la Réunion des anatomistes, 1904.
 4. Société de Biologie, 17 décembre 1904
 5. Albers-Schönberg. Muenchner med Wochenschr, 17 octobre 1903