

カドミウムの精巣破壊作用に対する血管拡張物質と血液凝固阻止物質の効果

前川久太郎・恒成靖生・西野栄一

東京都 東京医科大学解剖学教室

昭和 41 年 9 月 10 日受領

ABSTRACT

Effects of Vasodilators and Anticoagulants on the Response of Rat Testes to Injurious Actions of Cadmium. K. MAEKAWA, Y. TSUNENARI AND E. NISHINO (Department of Anatomy, Tokyo Medical College, Shinjuku, Tokyo) *Zool. Mag.* 76: 27—34 (1967)

The mechanism by which cadmium exerts profound injurious effects upon the testis has not yet been definitely worked out. In order to study whether the testicular damage caused by cadmium is due to a stagnation of intratesticular blood-flow, groups of adult male rats were given various vasodilators (apresoline, hexamethonium bromide, sodium nitrite and reserpine) or anticoagulants (heparin sodium and warfarin sodium), before and after cadmium injection and continued until the day of sacrifice. Although the weights of the testes in rats treated with apresoline, sodium nitrite or warfarin sodium in combination with cadmium exhibited a slight but definite increase over the weights in animals treated with cadmium only, histological studies did not reveal any protective effect of the drugs on the cadmium induced damage to the testes. In animals receiving warfarin together with cadmium, severe hemorrhage took place in the interstitial tissue of the testes and caput epididymides but not in any other tissues, showing that the primary effect of cadmium was exerted upon intratesticular or intraepididymal blood vessels. A similar hemorrhage did not occur in the testes of animals treated with warfarin only or cadmium only. (Received September 10, 1966)

Pařízek and Záhoř (1956) は、カドミウムには選択的に精巣機能を強く障害する働きがあることを見出した。精巣に対して障害効果をもつ物質は数多く報告されているが、Pincus (1964) は、カドミウムによる精巣障害だけは終生回復し得ないものであり、ために他の障害物質とは本質的に異なるものとしている。

著者らの研究グループにおいては、主として、このカドミウムの作用機構を実験形態学的方法で明らかにすることに努力して来たが、過去一兩年に得た成果を総合すると、カドミウムの作用位置は精巣間質の血管であり、この血管の特異な態度が選択的に精巣にのみ障害を招く直接の原因であると考えに至った。(Maekawa, Suzuki and Tsunenari, 1964; Maekawa, Tsunenari, Nokubi and Waki, 1965; Maekawa, Tsunenari and Yamamura, 1965; Maekawa and Imamura, 1965; Maekawa, 1965)

この研究は、文部省科学研究費による総合研究「ホルモン作用の調節と機序」の一部として行なわれた。

今回の実験は、これをさらに進め、この精巣内血管の特殊性がどのような性質のものであるかを知らうとするものであり、その手始めとして、種々の血管拡張物質および血液凝固阻止物質がカドミウムの精巣障害効果に如何なる変更をもたらすかを検討した。

方 法

実験には、すべて、Wistar 系の成熟した雄ネズミを用い、その 6—12 例よりなる全 15 群を当てた。

実験 1: まず、皮下注射によって全身的に与えたカドミウムに対する血管拡張物質 (Vasodilator) の効果を見た。

用いた血管拡張物質は Apresoline, Hexamethonium bromide, Sodium nitrite, Reserpine の四種であり、それぞれ作用機序の異なるものである。実験期間を通じこれら血管拡張物質の血中濃度をほぼ一定に保つ必要から、すべて飲用水中に溶解ないしは懸濁の状態にして与え、連日、その摂取量を測定した。

すなわち Apresoline (群B), は Hexamethonium bromide (群C) および Sodium nitrite (群D) は 1 l あたり 100 mg のものを与え, それぞれの 1 例あたり 1 日の摂取は 2.33 mg (群B), 2.94 mg (群C) および 3.01 mg (群D) であり, Reserpine (群E) は 10 mg を 1 l の飲用水に混じて 1 例 1 日相当 0.30 mg のものが摂取された。

カドミウムはこの血管拡張物質の投与開始の 5 日後に, 群 B, C, D, E の 4 群および拡張物質の投与を受けない対照 (群A) の計 5 群に対し, 1.0% の塩化カドミウム (CdCl_2) 水溶液の 0.15 ml をひとしく背部皮下に注射によって与えた。

屠殺は, カドミウム注射の 20 日後 (血管拡張物質の投与開始後 25 日目) に行なわれた。体重とともに, 精巣, 精囊, 前立腺, 肛門挙筋, 肝臓, 腎臓, 脾臓および副腎の重量が記録され, これらのうち, 精巣, 精巣上体, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 副腎は, 秤量後 Bouin 固定し, 5 μ のパラフィン切片に hematoxylin-eosin 染色を施して組織学的検索に当てた。

実験 2: この実験では, 精巣内に直接投与したカドミウムに対する血管拡張物質の効果が検討された。

与えられた血管拡張物質の種類および投与方法は実験 1 の場合と同じであり, 各個体の 1 日当り平均摂取量は Apresoline (群G) において 2.47 mg, Hexamethonium bromide (群H) では 2.80 mg, Sodium nitrite (群I) で 2.41 mg, Reserpine については 0.24 mg の値を記録した。

カドミウムは血管拡張物質の投与開始の 5 日後に, 群 G, H, I, J の 4 群および拡張物質の投与を受けない対照 (群F) の計 5 群に対して, 1.0% 塩化カドミウム水溶液としてその 0.01 ml を右側精巣の中央部に直接注射により投与した。

カドミウム注射の 5 日後 (血管拡張物質の投与開始後 10 日目) に行なわれた屠殺・剖見においては, 右側 (カドミウム投与側) および左側 (非投与側) の精巣を各側別に秤量ならびに検鏡したが, 他の器官についてはすべて実験 1 に準じた。

実験 3: これでは 5 群を用い, カドミウムの精巣破壊作用に対する血液凝固阻止物質の効果が調べられた。

使用した凝固阻止物質の一つは Heparin sodium

で, 群 L および群 M の 2 群に, 1 ml 当り 2000 U.S. P. UNITS の水溶液を, 毎 4 時間毎に 0.04 ml (80 U.S.P. UNITS) ずつ皮下注射によって与え, 4 日間にわたってこれをつづけた。カドミウムの投与は, うち群 M に対して行ない, Heparin sodium の注射開始 24 時間後に実験 1 の方法に準じて与えられた。

別に, 群 N, 群 O の 2 群に対しては凝固阻止物質として Warfarin sodium が与えられたが, 径口的に用いるものであるために 1 l 当り 10 mg の水溶液を, 常時飲用水として摂取し得るようにした。投与期間は Heparin sodium と同様 4 日間であり, この間の 1 個体 1 日当りの量は群 N において 0.36 mg, 群 O において 0.29 mg であった。なお, この摂取量は, より長期にわたって与えられた場合には例外なく死亡をまねく量である (6—8 日目に死亡) ことは, 著者らの予備的な実験で繰返し確認された。

この Warfarin 群に対するカドミウムの投与は, 群 O に対して上述の群 M の場合と同濃度のものが同一方法で同じく凝固阻止物質の投与開始後 24 時間目におこなわれたが, 別に, 実験 3 のすべての群に共通する対照として, 凝固阻止物質なしに同様の方法でカドミウムのみの投与を受けた一群 (群 K) を設けた。

屠殺・剖見はカドミウム処置後 3 日を経ておこなわれたが, 本実験群の器官重量の記録と顕微鏡による検索は, すべて実験 1 のそれに準じた。

結 果

カドミウムの投与後もっとも早い時期に現れる変化は Maekawa, Tsunenari, Nokubi and Waki (1965) によって見出された投与後 5 時間目の精巣間質血管壁のアルカリ性フォスファターゼ活性の亢進であろう。

形態学的な変化は, この組織化学的变化の直後にはじまる間質血管の拡大および間質の浮腫であり (Pařizek and Záhoř, 1956; Pařizek, 1957; Kar and Das, 1960; Gunn, Gould and Anderson, 1963; Chiquoine, 1964; Maekawa, Tsunenari, Nokubi and Waki, 1965; Niemi and Kormano, 1965), 以後, 変化は精細管内にも及んで, すべての精子形成

細胞の破壊・消失がはじまる。

今回の実験各群に対するカドミウムのみを与えた対照3群（群A, 群F, 群K）は、カドミウム投与後すでにかなり長時間を経ており（群Kにおいて3日, 群Fにおいて5日, 群Aにおいて20日）、間質結合組織の増殖が群Aにおいて認められるほか、精細管内の破壊は徹底しており、精子形成の再開の傾向にはまったく見られなかった。

これらのうち、群Fでは投与は直接精巣内に行われたものであるが、カドミウムによる精巣破壊は投与側（右側）精巣全域に及んでいた。Mackawa (1965) はカドミウムの精巣破壊作用の作用位置が精巣内部にあることの証明に、微量のカドミウムを精巣内に投与し、破壊が投与位置に極限して見出されることを報じたが、今回の実験で破壊が全域に及んだのは当然のことながらその投与量が大きかったためと考えられる。

実験1：上述の対照群（群A）に対し、精巣重量は Apresoline（群B）、Sodium nitrite（群D）、Reserpine（群E）の3群でより大きい値を示した（第1表）。数値はすべて 100 g 体重比重量であるが、これを推計学的に検討した結果、Apresoline（群B, $382 \pm 12 \text{ mg}$ ）および Sodium nitrite（群D, $325 \pm 23 \text{ mg}$ ）の2群においてその対照群（群A $302 \pm 15 \text{ mg}$ ）の値との差はそれぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$ をもって有意のものであった。この実験ではカドミウムの投与を受けない対照を設けなかったが、過去の我々の実験ではその値は多くの場合 850—1000 mg 程度を記録しており、したがって、Apresoline と共にカドミウムを受けたもの（群B）および Sodium nitrite と共にカドミウムを受けたもの（群D）は、カドミウム単独群（群A）に対しては有意差をもって大きい、正常な動物の精巣重に比べれば未だはるかに小さい値といえる。

組織学的検索では、この2群（群Bと群D）とカドミウムのみを投与を受けた群（群A）の間に形態的な差を見出しがたく、この重量差がなにに基ずくものであるかを明らかにし得なかった。

Moore and Price (1932) によれば、精巣重量はそのまま精巣機能の指標としうるという。精巣重量が精巣の機能に比例的に関係することは我々も日頃しばしば経験するところであるが、今回の実験での

この小さな重量差は、直ちに、カドミウムの精巣機能阻害効果に対する血管拡張物質の拮抗作用と考えよいものであろうか。

ちなみに、精巣の精子形成能の指標としての精細管直径、雄性ホルモン分泌能の指標としての附属生殖器系重量、は、ともに対照群との間に意味のあるちがいを示さなかった（第1表）。

実験2：カドミウムを直接精巣内に投与したこの実験群でも、カドミウム投与側精巣の重量はすべて対照（群F）よりも大きい値を示した（第2表）。

その差が有意のもの（ $P < 0.01$ ）であったのは、このうちの Apresoline を与えられた群（群G）であるが、精巣の組織像、精細管径、附属生殖器重量等から実験1の場合と同様にこの重量差がどのような性質のものかを明らかにし得なかった。

実験3：この実験群では2種の血液凝固阻止物質が用いられたが、これを単独に与えた群L (Heparin sodium) および群N (Warfarin sodium) では、これら凝固阻止物質の精巣への影響はまったく認められなかった。すなわちその重量はいずれも正常動物の示す値と同じレベルのものであり、組織像にみられる活発な精子形成活動はそれぞれの精細管径の値によっても充分裏づけされており、しかも附属生殖器重量の値から雄性ホルモン分泌能にも差のないことが明らかであった（第3表）。

カドミウムと凝固阻止物質の両者を与えたものは群M (Heparin sodium + Cadmium) と群O (Warfarin sodium + Cadmium) であり、それぞれ、凝固阻止物質のみを与えた群L (Heparin sodium) と群N (Warfarin sodium), およびカドミウムのみを与えた群K (Cadmium) と比較されるべきものである。

これら各群では、剖検はカドミウム投与の3日後に行なわれており、ために、精巣重量は未だ著明な減少を示していない。Mackawa and Hosoyama (1965) の示した値では、カドミウム投与直後に精巣は一過性の浮腫の経過をとり、投与翌日にいちじるしい重量の増加を見た後に急激な減少にむかう。投与3日目は、組織的な構造はともかくとして重量では再び正常値に近く回復するところに相当する。

カドミウムのみを与えた対照（群K）の精巣では、その組織像にすでに顕著な破壊が見られること

第1表 全身的に与えられたカドミウムの精

群	カドミウム投与	血管拡張物質投与 (1頭1日当り平均投与量: <i>mg</i>)	動物数	体重 (<i>g</i>)
A	投与	無投与	12	257±3 ^{a)}
B	投与	apresoline (2.33)	8	250±4
C	投与	hexamethonium bromide (2.94)	7	255±8
D	投与	sodium nitrite (3.01)	7	257±6
E	投与	reserpine (0.30)	7	260±10

a) 平均値±標準誤差 b) 群Aの精巣重量に比べて $P < .05$ c) 群Aの精巣重量に比べて $P < .01$

第2表 精巣内に与えられたカドミウムの

群	カドミウム投与	血管拡張物質投与 (1頭1日当り平均投与量: <i>mg</i>)	動物数	体重 (<i>g</i>)
F	投与	無投与	12	259±17 ^{a)}
G	投与	apresoline (2.47)	7	225±7
H	投与	hexamethonium bromide (2.80)	7	245±11
I	投与	sodium nitrite (2.51)	7	245±7
J	投与	reserpine (0.24)	7	224±11

a) 平均値±標準誤差 c) 群Fの投与側精巣重量に比べて $P < .01$

第3表 全身的に与えられたカドミウムの精

群	カドミウム投与	凝固阻止物質投与 (1頭1日当り平均投与量)	動物数	体重 (<i>g</i>)
K	投与	無投与	6	238±9
L	無投与	heparin sodium (480 U.S.P. UNITS)	7	245±12
M	投与	heparin sodium (480 U.S.P. UNITS)	7	237±17
N	無投与	warfarin sodium (0.36 <i>mg</i>)	7	244±15
O	投与	warfarin sodium (0.29 <i>mg</i>)	6	257±11

a) 平均値±標準誤差 b) 群Kの精巣重量に比べて $P < .05$

巣阻害作用に対する血管拡張物質の効果

精 巣	器 官 重 量 (体 重 100 g 比 ; mg)			精細管径 (μ)
	精囊+前立腺側葉	前立腺前葉+後葉	肛 門 挙 筋	
302 $\pm$ 15	47 $\pm$ 4	32 $\pm$ 4	25 $\pm$ 2	169 $\pm$ 6
382 $\pm$ 12 ^{c)}	47 $\pm$ 2	34 $\pm$ 5	37 $\pm$ 2	159 $\pm$ 8
290 $\pm$ 20	46 $\pm$ 2	35 $\pm$ 3	31 $\pm$ 4	163 $\pm$ 10
325 $\pm$ 23 ^{b)}	51 $\pm$ 2	41 $\pm$ 10	41 $\pm$ 6	161 $\pm$ 9
311 $\pm$ 11	46 $\pm$ 6	38 $\pm$ 6	31 $\pm$ 3	165 $\pm$ 8

精巣阻害作用に対する血管拡張物質の効果

カドミウム投与側精巣	非投与側精巣	器 官 重 量 (体 重 100 g 比 : mg)			精 細 管 径 (投与側精巣) (μ)
		精囊+前立腺側葉	前立腺前葉+後葉	肛 門 挙 筋	
340 $\pm$ 39	445 $\pm$ 7	189 $\pm$ 2	153 $\pm$ 20	62 $\pm$ 7	181 $\pm$ 2
505 $\pm$ 26 ^{c)}	554 $\pm$ 17	137 $\pm$ 9	138 $\pm$ 15	52 $\pm$ 5	179 $\pm$ 6
425 $\pm$ 18	448 $\pm$ 9	149 $\pm$ 9	150 $\pm$ 20	57 $\pm$ 2	178 $\pm$ 6
409 $\pm$ 7	500 $\pm$ 4	165 $\pm$ 3	184 $\pm$ 6	64 $\pm$ 2	173 $\pm$ 6
445 $\pm$ 33	491 $\pm$ 28	142 $\pm$ 16	154 $\pm$ 27	57 $\pm$ 6	179 $\pm$ 6

巣阻害作用に対する血液凝固阻止物質の効果

精 巣	器 官 重 量 (体 重 100 g 比 : mg)			精細管径 (μ)
	精囊+前立腺側葉	前立腺前葉+後葉	肛 門 挙 筋	
835 $\pm$ 45	176 $\pm$ 18	183 $\pm$ 21	65 $\pm$ 12	182 $\pm$ 7
910 $\pm$ 40	147 $\pm$ 30	172 $\pm$ 26	57 $\pm$ 4	228 $\pm$ 6
825 $\pm$ 42	138 $\pm$ 11	198 $\pm$ 30	59 $\pm$ 5	180 $\pm$ 5
905 $\pm$ 49	172 $\pm$ 24	161 $\pm$ 26	60 $\pm$ 8	224 $\pm$ 6
1298 $\pm$ 179 ^{b)}	135 $\pm$ 37	133 $\pm$ 35	58 $\pm$ 12	185 $\pm$ 5

は先に述べた通りであるが、カドミウムに対する拮抗を期待して、Heparin と共にカドミウムを与えたもの（群M）、Warfarin と共にカドミウムを与えたもの（群O）の両者においても、カドミウムによる精巣阻害がこれら凝固阻止物質によって有意の保護を受けたと考えられる像は見出しえなかった。

ただ、カドミウムと共に Warfarin の投与をうけた群（群O）では、全例の精巣および精巣上体頭部および体部に極めて著しい間質の出血が見られたことは注目に値する。精巣重量はために有意の増加を示したが、（第3表）、これについては後の討議の項において再び考えてみたい。

討 議

緒言においても述べた如く、カドミウムは精巣内の血管に働きかけ、かつ、精巣内血管のカドミウムに対する特異な反応態度が、とりもなおさず、選択的に精巣にのみ障害のおこる直接の原因であるとすることが我々の見解であった。そして今回の実験は、この特異性が如何なる性質のものかを知らんとするものである。

精巣血管、殊にその動脈が、他の一般動脈とは違った性質をもつことは、すでに Waites and Moule (1960) が指摘しており、動脈とはいえ搏動はほとんどなく血圧もかなり低い値を示すという。したがって、まず考えるべき可能性は、この精巣内血管が、投与されたカドミウムによって血行の停滞をおこした場合であろう。

この仮説の検討は、カドミウムと併せて種々の血管拡張物質 (Vasodilator) を与えることによって行ったが、血行停滞そのものの性質が明らかでないため、拡張物質は、極力、作用機序の異なるものをひろく試みた。すなわち Hexamethonium bromide は自律神経節の遮断によって動脈の拡張を招くものであり、Sodium nitrite は血管壁を構成する平滑筋に直接的に作用して血管拡張効果を示すとされ、Reserpine は血管壁の catecholamine の減少による血管拡張をひきおこし、また Apresoline は詳細な点は不明ながら末梢血管の抵抗性を弱めると考えられるものである。

結果は、先に述べたごとく、一部の血管拡張物質によってカドミウムによる精巣重量の減少はある程

度防ぎえたが、組織像においてカドミウム障害を完全なカタチで阻止し得たものはなかった。用いた血管拡張物質がどの程度に血管を拡大させ血行を促がしたかは不明であるが、多種類のものをかなり多量に与えながらもカドミウム効果を抑え得なかったことは、一応、カドミウムによる精巣障害が精巣血管の収縮等による血行停滞を原因とするものではないと結論させるものではなからうか。

第二の仮定は、カドミウムが精巣において凝固による血行障害を招き、これが末梢組織の退化の原因となる可能性を考えるものである。

この場合の検討は、当然、血液凝固を抑制するものを与えてみることであり、選ばれたのは Heparin sodium と Warfarin sodium であるが、中でも Warfarin sodium はネズミに対しては極めて強い抗凝固作用をもつものであり、そのために Coumarin 誘導体の代表的なものとしてひろく殺鼠剤 (Rodenticide) として用いられている。また Heparin と Warfarin とは、共に抗凝固効果を持ちながら、その作用機構は異なるとされている。すなわち、Heparin の場合はその作用が多角的で、まず prothrombin から thrombin への転化を抑え、さらに thrombin の fibrinogen への働きかけを阻害し、かつ血小板の凝集を抑制すると考えられるが、他方、Warfarin は肝臓における prothrombin の合成を阻むことによって凝固を妨げるといふ。

結果は両物質ともにカドミウムの精巣破壊作用に影響するところはなく、したがって、精巣血管中で凝固に基ずく血行停止のおこることがカドミウム効果の原因とは考えられないといえよう。

ただ、この場合に Warfarin とカドミウムを併せて用いたもの（群O）で、例外なく、精巣間質に極めて顕著な出血の見られたことは注目に値する。Warfarin は、それ自体出血を招く働きのあるものであるが、カドミウムを与えずに同量の Warfarin を同期間与えた群Nでは、全くこのような精巣出血は観察されていない。また、Maekawa and Tsunenari (未発表) は、Warfarin の同一濃度のものを同じ方法で連続投与してネズミを失血死させた場合、雌雄で出血部位に大きい差のあることを見出したが、このとき雄では泌尿系の血管破綻が死因となることが多いが、精巣の大量出血はどの例にも見出し得な

かった。

すなわち精巣の出血はカドミウムと Warfarin の両者が同時に働いた場合にのみ見られる現象であり、換言すれば、著者らのカドミウムは精巣内血管に選択的に障害をもたらすとする考え方に間接的な支持を与えるものといえる。Warfarin のこの量のこの期間の投与では、全身的に見て未だこれ以外のどの部分にも出血は見られず、したがって、カドミウムによる微視的な精巣血管の破綻が、Warfarin によって一挙に出血に導かれるものであろう。

この Warfarin とカドミウムによる出血に関連して、今一つ注意すべきことは、その出血の見られる範囲についてである。出血は精巣全域に均等にかつ顕著に見られると共に、一部精巣上体にも及ぶ。個体により、精巣上体での出血の領域に差が見られるが、すべてを通じて言うことは、出血は常に精巣上体頭部に見られ尾部にそれが及ぶことは稀であり、しかも両者の境界が劇然としている点である。

Gunn, Gould and Anderson (1963) は、カドミウムによる精巣障害は一部精巣上体頭部頭端にも及ぶことを観察し、両障害域が共に精巣動脈の支配領域であることから、カドミウムの作用位置は精巣外の精巣動脈—蔓状静脈叢複合系にあるとした。

カドミウムと Warfarin を与えた群での出血区域は、このGunn, Gould and Anderson (1963) の見たカドミウムによる障害範囲に近く、一見彼らの見解の正しさを裏づけるものとも思われる。しかし、注意すべきことは、出血すなわち血管の異常な反応はあくまで精巣内および精巣上体内のものであり、外の精巣動脈—蔓状静脈叢複合系(spermatic artery-pampiniform plexus complex) の位置での出血はまったく見られない点である。したがって観察事実、カドミウムの作用位置がやはり精巣動脈の末梢に位置する「精巣内部」の血管系にあるとする著者らの考え方を強く支持するものといえよう。

なお、著者らは Gunn, Gould and Anderson (1963) のカドミウムの作用位置を精巣動脈—蔓状静脈叢複合系に求める考え方をいくつかの実験によって否定して来たが、詳細は、総括的にこれを述べた Maekawa (1965) の報告を参照されたい。

終りに、この実験を進めるにあたりいろいろと助

言を戴いた東京医科大学新井正治教授に、著者一同厚く御礼申上げる。

要 約

カドミウムが精巣に顕著な障害をひきおこすのは、精巣間質の血管がカドミウムに対して特殊な反応態度を持つためと考えられる。

これを更に進めて、この精巣内血管の特異性がどのような性質のものかを知るために、本報では様々の血管拡張物質と凝固阻止物質を併せ与えてカドミウムの精巣障害像がどの様に改められるかを見ようとした。

結果を組織像について検討すると、異なった作用機構をもつ apresoline, hexamethonium bromide, sodium nitrite, reserpine 等の拡張物質、heparin sodium, warfarin sodium 等の抗凝固物質のいずれもが完全なたちでカドミウム障害を阻止し得ず、したがってカドミウムは精巣血管の収縮を招くことによって精巣を破壊するものでもなく、また、血管内凝固を原因として精巣障害に導くものでもないことが明らかにされた。

なお、凝固阻止物質のうち、warfarin sodium はカドミウムを併用した場合に限って著しい精巣ならびに精巣上体の出血を招くことが知られたが、この事実は著者らのカドミウムの作用位置は精巣内部の血管系にあるとする考え方を支持するものといえる。

文 献

- CHICQUOINE, A. D. (1964) Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. *Anat. Rec.* 149: 23—36.
- GUNN, S. A., T. C. GOULD AND W. ANDERSON (1963) The selective injurious response of testicular and epididymal blood vessels to cadmium and its prevention by zinc. *Am. J. Pathol.* 42: 685—702.
- KAR, A. B. AND R. P. DAS (1960) Testicular changes in rats after treatment with cadmium chloride. *Acta biol. med. ger.* 5: 153—173.
- MAEKAWA, K. (1965) The destructive effect of cadmium on rat testis. *J. Tokyo Med. Coll.* 23: 413—421 (in Japanese)
- AND Y. HOSoyAMA (1965) Protective effects of steroidal hormones on rat testis against

- injurious actions of cadmium. *Zool. Mag.* 74 : 17—23 (in Japanese)
- AND K. IMAMURA (1965) Behavior of the intratesticular ovarian transplants in cadmium-injected rats. *Acta Anat. Nippon.* 40 : Suppl. 10. (in Japanese)
- , T. SUZUKI AND Y. TSUNENARI (1964) Damage of the gonads induced by cadmium in male and female ring doves (*Streptopelia risoria*). *Acta Anat. Nippon.* 39 : 294—301. (in Japanese)
- , Y. TSUNENARI, K. NOKUBI AND M. WAKI (1965) The earliest effect of cadmium on the testis; An increase of alkaline phosphatase activity in the capillary wall of the testis. *Acta Anat. Nippon.* 40 : 200—208. (in Japanese)
- , Y. TSUNENARI AND Y. YAMAMURA (1965) Effect of cadmium administration on intratesticular temperature in the rat. *Zool. Mag.* 74 : 170—173. (in Japanese)
- MOORE, C. R. AND D. PRICE (1932) Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Am. J. Anat.* 50 : 13—71.
- NIEMI, M. AND M. KORMANO (1965) An angiographic study of cadmium-induced vascular lesions in the testis and epididymis of the rat. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 63 : 513—521.
- PAŘÍZEK, J. (1957) The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocr.* 15 : 56—63.
- AND Z. ZÁHOŘ (1956) Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature* 177 : 1036—1037.
- PINCUS, G. AND G. BIALY (1964) Drugs used in control of reproduction. *Advances in Pharmacol.* 3 : 285—313.
- WAITES, G. M. H. AND G. R. MOULE (1960) Blood pressure in the internal spermatic artery of the ram. *J. Reprod. Fertil.* 1 : 223—229.