精子侵襲症知見補遺：特に肉芽腫性睾丸炎との関係に就て

日本大学医学部泌尿器科教室
(主任：永田正夫教授)

水 本 竜 助
平 間 茂
水 谷 三

SUPPLEMENTAL FINDINGS OF SPERMA INVASION WITH SPECIAL REFERENCE TO GRANULOMATOUS ORCHITIS

Ryusuke Mizumoto, Shigeru Hirama, and

Mitsuzi Mizutani

Department of Urology, Nihon University Medical School

(Director: Prof. M. Nagata)

The view that sperma invasion occurring in the testicles is identical to nonspecific granulomatous orchitis has recently become weighty. Also, many investigators are of the opinion that sperma invasion in the testicles originates from within or from seminiferous tubules.

The following results were derived from clinical experience and animal experiments where sperma invasion was induced by various procedures:

Sperma invasion occurring in the testicles can be regarded as identical to nonspecific granulomatous orchitis. Sperma invasion in the testicles occurs as a result of the reaction of the interstice, but cannot be thought of as originating in the seminiferous tubules. The present author cannot subscribe to the view that the origin of epitheloid cells where granuloma formation takes place is derived from Sertoli's cells.

緒 言

精子侵襲症発生機転に就ては、当教室水本¹⁾等は既に臨床症例及びイエウサギ副睾丸を反応の場とする動物実験から、本症は始め炎症が存在し、次で炎症により2次的に活性化された精子が、間質組織内に侵入し、肉芽腫を形成、終局には fibrosis になると推論し、これを報告した。

最近、Taylor²⁾は睾丸に生じた精子侵襲症の1例を呈示して、本症は非特異性肉芽腫性睾丸炎と同一疾患であると記述し、その根拠として Spjut & Thorpe³⁾の granulomatous orchitis の論文を引用している。Spjut & Thorpe は Patholog により、慢性、肉芽腫性、線維性睾丸炎等と診断されたものの中から12例の肉芽腫性睾丸炎と思われるものを選びだした。同時に精子侵襲症との関係に論及し、睾丸に於ける精子侵襲症は従来 pathogenesis の不明とされていた非特異性肉芽腫性睾丸炎であり、その成立は副睾丸に発生したものとは異り、精細管内若くは精細管から出発したものだと結論している。

上記発表に対して興味を感じたので、我々は睾丸に発生した精子侵襲症は、i) 所謂非特異性肉芽腫性睾丸炎と同一疾患なのであろうか、ii) 副睾丸に発生したものとはその成立機転を異にするものであろうか、という諸点を明らかにすべく、教室に於ける臨床例の検討及び動物実験を行った。

I 臨床例

最近1年4カ月間に教室で慢性睾丸炎、睾丸血腫、結核及び老人性萎縮(前立腺腫瘍患者)等の臨床診断のもとに摘出した17例の睾丸に対して、hematoxylin-eosin, elastica van Gieson, Putt の modified Ziehl-Neelsen-method, azan-Mallory, sudan III 染色等を行い、再検討した結果、この内2例に精子肉芽腫の形成せられているのを発見した。

A. 症例1, 66才, 塩味某。

主訴：左睾丸部の腫脹

現病歴：約2週間前何ら原因と思われるものなくして、左睾丸部の腫脹、鈍痛を自覚、消炎剤の注射、局所の温湿布等を受けたが軽快せず当科受診。

既往歴：初診約3カ月前、某医により、膀胱腫瘍の診断のもとに手術を受けている。

初診時局所々見：左睪丸は副睪丸との境界不明、硬く、全体として鰐卵大に腫大している。全周に亘り皮膚と強く癒着し、精管は小指大を示し、圧痛著明。右睪丸、副睪丸、精管及び前立腺正常。尿清澄、沈渣に異常所見なし。

経過：左睪丸腫瘍の疑いで左除睪術施行、睪丸は陰囊皮膚と固く癒着して居り、総鞘膜下に副睪丸と一塊のまゝ摘出した。

摘出物所見：睪丸は灰黄色を呈し、硬く、副睪丸との境界は明瞭でない。周囲は肥厚した線維性被膜に包まれている。

組織学的所見：睪丸は全体に好中球、リンパ球の浸潤が瀰漫性にあり、一般に結締織の増殖が著明、周囲は厚い線維性被膜でおおわれている。精細管では基底膜の肥厚、精上皮の萎縮が強い。管腔内は好中球、リンパ球、類上皮細胞、大喰細胞、上皮の脱落物等を満たしているものが大部分である。精子も見られる。間質組織では円形細胞浸潤中に類上皮細胞、線維芽細胞が目立っている。線維化は間質に強い。これらの細胞の中に精子が散在性に存する。最も注目を引くのは間質中に1カ所多数の精子がpoolしている部があり、そのまわりは組織球で取り囲まれている(1図)。

副睪丸は全体的に線維化が強く、一部に残存せる副睪丸管では上皮の変性、基底膜の肥厚が目立っている。

sudanophilic pigmentは副睪丸部に多く見られ、その他睪丸部にも散在して存する。

B. 症例2. 58才、清野某

主訴：右睪丸部の腫脹、自発痛

現病歴：約1週間前に右睪丸部を打撲、疼痛は軽度であつたが、翌日睪丸部の腫脹に気附いた。その後、初診時迄放置し、経過観察したが軽快せず当科受診。

既往歴：30才頃、淋疾罹患、当時両側睪丸炎を経過したという。

初診時局所々見：右陰囊皮膚に暗紫赤色出血斑あり、全体に大、硬く、緊張している。睪丸、副睪丸の境界不明、精管は小指大を示す。左睪丸、精管は大き正常なるも副睪丸はやゝ硬い。前立腺正常。

経過：右睪丸血腫を疑つて右除睪術施行、総鞘膜は皮膚及び睪丸と強く癒着し、ほぼ全周に亘り暗紫赤色を呈している。

摘出物所見：剖面は全体に灰黄色を呈し、硬く、線維

性に肥厚した周辺部には、殆んど全周に亘り出血斑を認める。

組織学的所見：睪丸はほぼ全体に好中球、リンパ球の浸潤が強く、線維化は全般的に見られるが、一部では特に強く浸潤細胞の殆んど見られない部もある。これらの線維化は間質に強く、精細管は原形を認めるも基底膜の肥厚、上皮の萎縮が強い。類上皮細胞、大喰細胞も見られるが間質、精細管の何れかに特に多いという事はない。少数の精子がこれら浸潤細胞の間に散見される(2, 3図)。副睪丸では副睪丸管は内腔拡大して、管腔内に多数の精子が存在し、一部は大喰細胞に貪食されている。その他形質細胞、好中球、リンパ球、上皮の剝脱物等が見られる。間質では多数の精子が侵襲し、その周辺には類上皮細胞、好中球、線維芽細胞等よりなる肉芽組織がある。出血も存する。一部では硬化を伴つた副睪丸管が見られる。sudanophilic pigmentは線維化の強い睪丸、副睪丸の両者に見られ、小さな色素滴はほぼ全体に存在する。

II 動物実験

精子侵襲症の発生に影響すると思われる因子をイエウスギに実験的に加えて、睪丸に精子侵襲症が発来するかどうかを検した。

A. 実験動物

成熟雄性イエウスギ、体重2.5kg前後のものを使用した。

B. 実験材料

1. 精子活性化物質として、Hirokawa氏液(N/10 NaOH+Ringer氏液100)⁹⁾を使用した。

2. 炎症惹起物質として、3%石松子浮游生食水を使用した。

C. 実験方法

1. 予備実験：正常成熟イエウスギ睪丸を手術的に摘出し、ほぼ中央で切断、塗抹捺印し、deck glassにて被覆、鏡検した。こゝで見られた精子は、全く静止して居り、自動性を示すものはなかつた。これに反して、Hirokawa氏液を1滴混じたものでは直後より活潑に運動性を示した。

2. 本実験：以下に記載する各操作を加えた後、睪丸を摘出し、臨床例と同様な染色を行い、組織学的に検索した。尚、夫々の実験には5個づきの睪丸を使用した。

a. 睪丸にHirokawa氏液を注射し、5日後摘出したもの、

b. 睪丸にHirokawa氏液を注射し、5日後3%石松

第 1 图

第 4 图

第 2 图

第 5 图

第 3 图

第 6 图

子浮游生食水を注射し、更に5日後摘出したもの、

c. 精管を結紮、切断し、5日後摘出したもの、

d. 精管を結紮、切断し、5日後 Hirokawa 氏液を注射し、更に5日後摘出したもの、

e. 精管を結紮、切断し、5日後3%石松子浮游生食水を注射し、更に5日後摘出したもの、

f. 辜丸に3%石松子浮游生食水を注射し、5日、10日、20日後に夫々摘出したもの、

g. 辜丸に3%石松子浮游生食水を注射し、5日後 Hirokawa 氏液を注射し、更に5日、10日、20日後に夫々摘出したもの、

尚、Hirokawa 氏液及び石松子浮游生食水の1回注射量は夫々0.5ccづゝとし、全て陰囊皮膚上より行つた。

D. 実験結果

a. 辜丸に Hirokawa 氏液を注射したものでは、殆んど炎症性反応は見られず、精細管の破壊、断裂と精子の溢流が見られる。間質組織には僅かな出血がある。

b. 辜丸に Hirokawa 氏液を注射し、その後、石松子浮游生食水を注射したものでは、精細管上皮の断裂、基底膜の肥厚あり、間質組織では出血が強く、好酸球、好中球、一部結締組織の増殖を伴う。精子は以上の変化とは無関係に散在性に見られる。

c. 精管を結紮、切断したものでは、精細管上皮の扁平化、管腔の拡大あり、管腔内精子の数はそう多くはない。間質組織では、浮腫と血管内血球充満が著明である。

d. 精管を結紮、切断後、Hirokawa 氏液を注射したものでは、c.の所見に加えて、精細管壁の破壊と精子の溢流をみる。

e. 精管を結紮、切断後、石松子浮游生食水を注射したものでは、c.の所見に加えて、石松子沈着部に少数の炎症細胞浸潤及び石松子を貪食している巨細胞の出現がある。

f. 辜丸に石松子浮游生食水を注射したものでは、間質組織内石松子沈着部に一致して、多数の好酸性色素が集簇して認められ、中に少数の精子を混ざる。この部では殆んど元の構造が不明であり、好酸球、リンパ球、類上皮細胞、好中球の浸潤が強く、一部では線維芽細胞も存する。これらの病巣に隣接する精細管では上皮の破壊、変性が見られるが、これより遙かに離れた部の精細管では、全てが殆んど正常構造を保っていることが特有である。明らかな精子の pool はみられない。以上の変化は5例全部にみられたが、その病巣の大きさは、多少の

相違はあるが全て小さい(4図)。10日後摘出したものでは、巨細胞、線維芽細胞の数の増加が多く(5図)、20日後のものでは fibrosis が目立っている。

g. 辜丸に石松子浮游生食水を注射し、次で Hirokawa 氏液を注射したものでは、石松子沈着部に一致して、比較的厚い肉芽組織とこの中に多数の精子を認める。この部では全く元の構造をうかがうことが出来ず、類上皮細胞、リンパ球の浸潤が主で、少数の好酸球、好中球も見られる。又、喰精現象と好酸球性色素も存する。これらの肉芽組織には King⁵⁾ が精子侵襲症に於ける characteristic feature と稱した vesicular な核を持つ大きな結締組織細胞も散存している。以上の肉芽腫形成部の大きさは全て小範囲である。又、5例中2例に白膜直下の間質組織に同様肉芽腫形成がみられた。その他、これらの病巣部を離れた精細管では一部に出血がある。多量に石松子が沈着した部では、辜丸の元の構造は全く石松子に置きかえられて居り、その中に諸所に nekrobiose 様にみえる部があり、この部では好酸球の浸潤と出血が著明であるが、精子はみられない。注射後10日で摘出したものでは、石松子は巨細胞に貪食されて居り、20日後のものでは fibrosis が強い(6図)。

総括並びに考按

副辜丸に発生した精子侵襲症は、既にそれ程稀れてなく臨床上経験される。我々も種々の臨床診断のもとに最近1年4ヵ月間に摘出した64例の副辜丸中10例に本症を経験している(一部既報)⁶⁾。然し、辜丸に生じた本症の報告は未だ少い。最近に至つて従来 pathogenesis の不明であつた非特異性肉芽腫性辜丸炎と本症が同一疾患であろうという見解が多くなつて来た。Spjut & Thorpe³⁾ 以前にも Friedman & Garske⁷⁾ は、非特異性肉芽腫性辜丸炎の原因に本症を考へて居り、正常構造を失つた精細管内での類上皮細胞の増加が本症を特徴づけていると記載している。

Russel & Friedman⁸⁾ の呈示した本症の2例の内、第2例では単一の granuloma が単一の精細管により成り立つているとの説に賛意を表し、肉芽腫性辜丸炎との関係を認めて居り、又精管の先天性欠如による第1例では精細管から分離して精子の pool を認め、定型的ではないが肉芽腫に数えている。

Lee & Nettleship⁹⁾ は原因不明の5例の肉芽腫性辜丸炎を記し、その組織像の特徴に fibrosis と慢性炎症性細胞の浸潤をあげているが、その原因は単純なものではないとしている。然るに Spjut & Thorpe は、Lee &

Netteship の症例に foreign body giant cell を含んだ肉芽腫の8例存する事から精子侵襲症との関係を示唆している。

Hubsmith ら¹⁰⁾は肉芽腫性睾丸、副睾丸炎の各1例をあげ、後者では精子が染めだされ、前者では染めだされていないが、両者の病理組織所見が類似しており、前者では fibrosis の所見がなく、後者では著明な fibrosis の存在すること等から、後者は同じ課程の遅い状態であろうと述べている。

Spjut & Thorpe の症例では、精子の存在がなければ線維性睾丸炎と稱す可き症例が含まれている。

又、Dreyfuss¹¹⁾は Lee & Nettleship に類似の肉芽腫性睾丸炎の症例を示して、その原因に睾丸血管の血栓をあげているが、我々の臨床例に血栓は認められなかった。我々の臨床例は Russel & Friedman の第1例よりも定型像に近い。

従来非特異性肉芽腫性睾丸炎と稱されていたものの中には、睾丸に生じた精子侵襲症が数えられていたと考えて良いと思う。然し、我々の症例に於ては、Spjut & Thorpe 或は Friedman & Garske が呈示したような精細管内に於ける類上皮細胞の集団をみることはなかった。又、一方 Oberndorfer¹²⁾は精細管外での精子肉芽腫の存在を信じている。

我々の動物実験では、種々の操作を睾丸に対して加えた後、逐日的に経過を観察し、最も変化の激しい時期に摘出し、病理組織標本を作成して検索したものである。

精子活性化物質としては、副睾丸の実験に際して使用したと同様に Hirokawa 氏液を加えて、睾丸内精子の活性化を認めてから使用した。本物質の作用機転に就ては既に論じた¹¹⁾。

精子の活性化を図つた Hirokawa 氏液単独注射例と完全なる流通障害、内圧上昇を来たさしめた精管の結紮、切断及び両者の組み合わせでは肉芽腫の形成はみられなかった。

次に石松子浮游生食水単独注射例では、個々の睾丸の病巣に大小の違いはあるが、精子、好酸性色素を混ざる肉芽腫の形成をみている。これに隣接する精細管は多少の変性をみせるが、殆んど炎症性変化はなく、肉芽腫の形成は間質組織に於ける反応であることを裏書きしている。好酸性色素が肉芽腫形成部に存する事は、鈴木¹³⁾も13例中7例にみており、その他、King, Spjut & Thorpe からも報告している。精子のみならず、その2次的分解産物と考えられる好酸性色素の肉芽腫形成に及ぼす影響も

あるものと考えたい。このことは glassy & Mostofi¹⁴⁾の説くように、精子から acid fast lipid が出て、これが肉芽腫形成に関与するということ、及び Berg¹⁵⁾が精子から acid fast fraction である lipid を分離し、これを hamster の皮下に注射して、人間にみられると同様な肉芽腫形成をみたこと等からも推論できよう。

石松子浮游生食水注射後更に Hirokawa 氏液を注射したもので、明らかな精子の存在と類上皮細胞、好酸球、リンパ球及び King の本症に特有という結締組織細胞の出現をみている。精子肉芽腫は全例に形成せられているが、何れも間質組織にみられている。特に注目を引くことは、白膜下の所謂 Tunica vasculosa の部に生じたものが2例ある。又、多量の石松子沈着部の中心附近で nekrobiose 様の部分に精子のみられなかったのは、炎症が甚しいため精子自身も完全に破壊されたためであろうか。

要するに、我々の動物実験結果からは、精子の存在なくしては肉芽腫性炎は発生せず、又、炎症惹起後、精子を活性化したものでは、より定型的な肉芽腫の発生をみており、睾丸に発生した精子侵襲症も、副睾丸に於けるものと同様に間質組織に於ける反応の結果生じたもので、その原因としては炎症が先行して、組織を破壊し、そのために2次的に精子が活性化され、間質組織内に侵入し、肉芽腫を形成するものと考えられる。そして、かかる病変の運命は終局には fibrosis となる。それ故、Zettergren¹⁶⁾が特に副睾丸に発生したもののみを Epididymitis spermiostatica granulomatosa と呼稱するということには賛成出来ず、従来の Spermatic granuloma, Sperma invasion の方が、睾丸、副睾丸の両者に使用出来るから良いと思う。

然し、睾丸に生じた本症は、副睾丸に於けるもの程、定型的ではなく、又病巣の範囲もすこぶる狭い。この原因として我々は解剖学的に副睾丸に於ては間質結合組織が睾丸に比較して著しく多いこと、及び副睾丸では精子が所謂貯留された状態にあり、その数が極めて多いのに比し、睾丸では完成した精子の数が少ない事をあげたい。このことは我々の予備実験でも認めている。即ち、反応を起こさせる精子の量が少く、又、その反応の場が少ないため、出来あがつた肉芽腫もまた少く、定型像を示さないのではなからうか。

とに角、精子侵襲症は、Spjut & Thorpe その他が云うような精細管内又はこれから出発したという証明はなく、類上皮細胞が Sertoli 氏細胞を origin として発

生したということには養成出来ない。むしろ間質組織に生ずることから推して従来からいわれている細網内系細胞に由来する¹⁷⁾と考える可きであろう。

Christeson & Nettleship¹⁸⁾ は睾丸間質細胞の異常発育に関する Warren & Olshausen¹⁹⁾ の分類に照合して、Leydig 細胞腫瘍の 1 例をあげ、賛否両論存する Leydig 細胞の睾丸精細管起源説に賛意を表している。

この症例で、彼等が示した組織像は一見 Spjut & Thorpe のそれに基だ類似している。肉芽腫を形成する類上皮細胞の起源を Sertoli 氏細胞に求める Spjut & Thorpe らの見解は、尚多くの検索を行ってからなされる可きであろう。

結 論

我々は 2 例の睾丸に発生した精子侵襲症とイエウサギ睾丸に実験的に発生せしめた精子侵襲症から次の如き結論を得た。

1. 従来 pathogenesis の不明であつた非特異性肉芽腫性睾丸炎には、睾丸に発生した精子侵襲症が含まれている。

2. 睾丸に於ける精子侵襲症の発生機転は、副睾丸のそれと同じく、炎症が先行し、次で 2 次的に精子が活性化されて間質組織内に侵入し、肉芽腫を形成する。そして、終局には fibrosis となる。

3. 睾丸に作られた肉芽腫を形成する類上皮細胞の origin を Sertoli 氏細胞に求めることには養成出来ない。

(本論文の要旨は昭和 35 年 12 月 14 日第 254 回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した)。

文 献

1) 水本龍助, 佐藤徳郎, 今井勲, 河西理: 日泌尿

会誌, 51, 512, 1960.

- 2) Taylor, J.B.L.: Brit. J. Urol., 31, 196, 1959.
- 3) Spjut, H.J. and Thorpe, J.D.: Am. J. Clin. Path., 26, 136, 1956.
- 4) Hirokawa, W.: Biochem. Zschr., 19, 291, 1909.
- 5) King, E.S.J.: J. Path. & Bact., LXX, 459, 1955.
- 6) 水本龍助, 佐藤徳郎, 和田一美, 牧野清一: 日大医誌, 19, 813, 1960.
- 7) Friedman, N.B. and Garske, G.L.: J. Urol., 62, 363, 1949.
- 8) Russel, M. and Friedman, N.B.: J. Urol., 79, 969, 1958.
- 9) Lee, W.R. and Nettleship, A.: J. Urol., 67, 342, 1952.
- 10) Hubsmith, R.J., Garret, R. and Photos, C.: J. Urol., 81, 301, 1959.
- 11) Dreyfuss, W.: J. Urol., 71, 483, 1954.
- 12) Oberndorfer, S.: Henke-Lubarsches Handbuch & Spez. Path. Anat. u. Histol. Die Inneren männlichen Geschlechtsorgane. VI/3, 708, 1931, Julius Springer.
- 13) 鈴木順: 泌尿紀要, 5, 435, 1959.
- 14) Glassy, F.J. and Mostofi, F.K.: Am. J. Clin. Path., 26, 1303, 1956.
- 15) Berg, J.W.: A.M.A. Arch. Path., 57, 115, 1954.
- 16) Zettergren, L.: Acta, Chir. Scand., 114, 150, 1958.
- 17) 上兼堅治: 日血会誌, 18, 107, 1955.
- 18) Christeson, W.W. and Nettleship, A.: J. Urol., 67, 350, 1952.
- 19) Warren, S. and Olshausen, K.: Am J. Path., 19, 307, 1943.