Review Article

精巣病理学者 畠山茂の残した日本人剖検所見が示唆するもの Testicular autoimmunity in men — its suggestion that a Japanese pathologist left —

平井 宗一、伊藤 正裕*
Shuichi Hirai, Masahiro Itoh*

東京医科大学 人体構造学講座
Department of Anatomy, Tokyo Medical University
〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1

キーワード:
男性不妊症, 自己免疫

*Correspondence Author:

Masahiro Itoh, M.D., Ph.D.
Department of Anatomy, Tokyo Medical University,
6-1-1 Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8402, Japan
e-mail: anatomy@tokyo-med.ac.jp

Received November 15, 2011

Accepted January 20, 2012

要 旨

畠山茂（1925－2007、東京医科歯科大学名誉教授）はヒト精巣を誰よりもじっくり観てきた病理学者である（Fig. 1）。同氏は、男性不妊症とは無関係に調べた397例（病死159例＋監察医務院急死例238例）の剖検所見から、①睾丸ほど自己免疫性炎症を頻発する臓器は他に類を見ないこと、②特発性造精障害の約70％は自己免疫症と関連していること、を自身の総説（日本病理学雑誌73巻、3～29頁、1984年）で述べている。ここでは「いかに精巣が免疫学的に危うい臓器であるか」ということについて畠山の剖検報告と筆者らのマウスでの観察所見とを織り交ぜながら言及したい。

本 文

ヒト男性不妊症の多くが、原因不明の特発性精子形成障害によるものであることが知られている（Table 1）。しかしながら、一般に、男性不妊症の患者は不妊症になってから受診することがほとんどなので、不妊症にいたるまでの過程を定期的に検査することは困難である。また、患者の精子形成の検査には生検が用いられるが、生検では精巣のごく局所の組織像しか検査できず精巣組織全体を観察することができない。そこで畠山が注目したのが、様々な原因で亡くなられた遺体の精

Table. 1 The cause of male infertility

<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction of excurrent ducts for spermatozoa • Damage to accessory sex organs • Dysfunction of ejaculation 	} 10%
<ul style="list-style-type: none"> • Disturbance of spermatogenesis <ul style="list-style-type: none"> • Varicocele • Cryptorchidism • Irradiation • Mumps • Klinefelter syndrome • Other endocrine abnormality • Idiopathic (unknown origin) 	} 25% } 90% 65%

Fig. 1 A photograph of Dr. Shigeru Hatakeyama (1925-2007 Honorary Professor of Tokyo Medical and Dental University)

巣を広く精査することで精子形成障害へといった病理を明らかにすることであった。総説には 159 例の病死例と 238 例の突然死の症例の精巣の観察記録が記載されている [1]。

数多くの検体を調べることで、畠山は、精巣には小動脈硝子化症が多発しやすいことを明らかにした。特に、生殖能の活発な 20～40 歳にかけて発症率が高いことが分かった (Fig. 2) [1]。その原因は明らかではないが、思春期以降に急激に活発化する精巣の内部環境が同器官の血管内皮に種々の障害を与えることが考えられている。精巣の動脈内皮は生理的に障害を受けやすいという知見は、血管内皮障害による局所的虚血を引き起こす可能性を示唆する。さらに、精巣内の局所的虚血は、精子形成や精子輸送の管組織に障害を与え、続いて、自己免疫源性の強い精子の管外への漏出を引き起こして炎症が付随すると畠山は推察した (Fig. 3) [1]。実際に、精巣網に続く精巣輸尿管へのリンパ球浸潤は 30 代において約 50 % の

発症率であり際立って高いことが分かった (Fig. 4) [1]。一方、精巣内では加齢に伴いリンパ球浸潤の発症率が漸増することが観察された (Fig. 4) [1]。このことより、畠山はヒト精巣輸尿管が免疫学的アキレス腱にあたると述べている。通常、ヒトで精巣輸尿管を生検することはできない。その部位を生検することになれば精巣から精巣上体への精子通過障害が起きてしまうからである。

筆者らは特発性精子形成障害のひとつの後天的モデルとしてマウス自己免疫性精巣炎 = experimental autoimmune orchitis (EAO) を研究しているが、しばしば臨床の先生方から「ヒト精巣生検においてリンパ球浸潤像は稀にしか認められない。ヒトとマウスでは精巣炎の感受性はかなり違うのではないか？」というような指摘を受けている。しかし、男性不妊症の原因となりうる精巣炎の発症は本当にまれなのだろうか？これに関する臨床データは極めて少ない。その理由は、先に述べたように、ヒト精巣生検では、組織のごく一部の限られた領域の観察に留まるため、炎症像を捕まえるのが困難だからである。さらに、精巣炎が原因である男性不妊症例であっても、その多くの症例が初期の炎症細胞浸潤の時期でなく、炎症が消退し精子形成障害像のみが残っている末期になってから初めて生検を受けることが多いからと考えられる。それにしても、なぜこうも畠山の報告と臨床現場の認識とに違いが生じるのであろうか？それは、逆の論理で、畠山らは、剖検によって、精巣の一部でなく全体を観察でき、男性不妊症を未だ発症していない状況での精巣組織を観察ができたからと筆者は考える。この畠山が観察した局所的精巣炎は、精細管や精巣輸尿管の破綻に続く修復過程によるもののみなのか、それとも破綻した管の修復過程に加えて漏出した精子の抗原に対する自己免疫性炎症も含まれているのかが明らかにされる必要がある。まず、これらの局所的精巣炎は、多核白血球でなくリンパ球浸潤が主体なので、慢性炎症であると推察される [1]。また、畠山は、総説の中で、精巣への免疫グロブリンや補体の沈着、抗生殖細胞血清抗体が男性不妊症患者に有意に認められることも報告しているので、局所的精巣炎は自己免疫性炎症である可能性が高い (Table 2) [1]。

畠山らは実験医学的にも精巣の炎症病理学に貢献した。従来は、モルモットにおいて精巣抗原に結核死菌を含んだアジュバントである complete Freund's adjuvant を混合して皮下注射すること

Fig. 2 Classification, incidence and scoring of the arteriolar hyalinos (H)

A: The classification of arteriolar hyalinos based on extent of pinocytotic vesicle (PV). PV invading subendothelium, media, adventitia is graded as H1, H2 and H3, respectively.

B: The incidence of arteriolar hyalinos in cases of sudden death and death by various diseases.

C: The scoring of arteriolar hyalinos (H1-H3) in cases of sudden death.

Fig. 3 Histopathological types of the atrophied seminiferous tubules

A: An atrophied seminiferous tubule (black portion) which is completely obstructed by arteriolar hyalinos around the tubule.

B: An atrophied seminiferous tubule (black portion) which accompanies retention of germ cells in the dilated tubular lumen (shaded portion).

C: An atrophied seminiferous tubule involving tubulitis (dotted portion) by leakage of germ cells from the dilated tubular lumen

Fig. 4 Incidence of lymphocytic infiltration in the ductuli efferentes and the testes

により EAO を容易に惹起することができたため、モルモット EAO の研究が主流であったが、Mouse Immunology の時代に入り、マウス EAO

Table. 2 Involvement of autoantibodies cell in men with oligospermia

Parameters	Oligospermia (110 cases)	Normospermia (100 cases)
① Deposits of IgG & C3 in the testis	70%	10%
② Serum anti-germ cell nuclear antibodies (×20 dilution)	34%	13%
③ Serum anti-germ cell nuclear antibodies (×40 dilution)	27%	0%
④ Serum anti-Sertoli cell antibodies	37%	31%
⑤ Serum anti-hepatocytic nuclear autoantibodies (×20 dilution)	6%	1%

モデルの開発が望まれていた。そこで畠山らは、精巣抗原 + complete Freund's adjuvant の皮下注射に加えて百日咳死菌を静注することによって世界で初めてマウス EAO の誘導に成功した [2]。その後、我々は、アジュバント類を一切用いることなく同系マウスから採取したばかりの生殖細胞の

Fig. 5 Somatic cell system that surrounds germ cells & risk factors for the spermatogenic disturbance

観察してきた [1,6]。また、崑山の指摘によるヒト精巣におけるリンパ球浸潤の好発部位とマウス EAO モデルにおける病理像が近似していることが明らかとなった。すなわち、どちらも精巣縦隔（精巣網や直精細管）およびその近傍に炎症が好発する [1,7]。この部位は、正常下で、細動脈分布が乏しいため虚血に陥りやすく、また、マクロファージが間質に密集しており、極少数のリンパ球やマクロファージは管内にも侵入している [8,9,10]。さらに、精巣縦隔周囲の白膜には毛細リンパ管が非常に発達しているなど特殊な組織環境が認められる [12]。この精巣縦隔の部位も、臨床的には、生検をすると精子の精巣輸出管への通過障害を引き起こす危険性があるので、通常では検査することが不可能な部位である。よって、男性不妊症患者の（精巣縦隔から離れた部位における）精巣生検で炎症性病変がないとされても、精巣縦隔炎が潜在的にあるケースも少なくないと推察される。

精子形成の研究には、生殖細胞、セルトリ細胞

Fig. 6 Hypothesis for testicular autoimmunity in men

あるいは生殖細胞—セルトリ細胞間相互作用など精細管の内部をターゲットにした研究が多くを占める。しかし、畠山の総説は、精細管を取り巻く組織微小環境の関与など、広い視点から観る眼が肝要であることを教えてくれる。精細管を取り巻く筋様細胞、ライディッヒ細胞、マクロファージ、血管内皮細胞なども精子形成を支持している (Fig. 5)。総説で畠山が最も注目したのは、精巣の特異的血管走行であった [1]。精巣動脈とその分枝は著しく蛇行に富み、その血管内皮への流体力学的ストレスが他の器官の血管に比して多いと考えられる [1,11]。さらに、思春期以降の精子形成開始とともに精巣内血流が急激に増加すること、ライディッヒ細胞から分泌されたテストステロンが蔓状静脈叢から隣接する精巣動脈へと透過して精巣動脈血のテストステロン値が高くなること、および陰囊で冷やされた静脈血が蔓状静脈叢を流れる際に隣接する精巣動脈を冷やすことなどが精巣細動脈内皮へのストレスとなると考えられている [1]。Fig. 6 は畠山の考えを筆者が図にまとめたものである。

精子形成障害はさまざまな因子で誘導されうる (Fig. 5)。畠山の総説から、①精細管と精巣間質とを常に併せて観る、②精細管→直精細管→精巣網→精巣輸出管という方向性で精巣を観る、そして、③精巣を取り巻く循環器系、免疫系および視床下部—下垂体系から精子形成を観る、という眼の大切さを学ぶことができる。

謝 辞

本総説は、日本アンドロロジー学会第28回学術大会特別講演 (2009) の内容の一部としてまとめたものである。執筆にご協力いただいた内藤宗和氏、曲寧氏、寺山隼人氏、小川夕輝氏、北岡三幸氏 (東京医科大学 人体構造学講座) に感謝申し上げます。また、貴重な畠山茂名誉教授のお写真を提供いただいた江石義信教授 (東京医科歯科大学医学部 人体病理学分野) に厚くお礼申しあげます。故畠山茂名誉教授と筆者の恩師である故北条憲二名誉教授 (香川大学医学部 免疫病理学講座) は、お互い親交を持ちながら、ともに精巣の免疫病理学研究の進歩に大きく寄与されました。ここに両先生のご功績に心よりの敬意を表します。

文 献

- 1) Hatakeyama S. 1984. 睪丸萎縮の病理. Tr. Soc. Pathol. Jpn. 73: 3-29. (in Japanese)
- 2) Sato K, Hirokawa K and Hatakeyama S. 1981. Experimental allergic orchitis in mice. Histopathological and immunological studies. Virchows Arch (Pathol Anat) 392: 147-458.
- 3) Itoh M, Hiramane C and Hojo K. 1991. A new murine model of autoimmune orchitis induced by immunization with viable syngeneic testicular germ cells alone. I. Immunological and histological studies. Clin Exp Immunol. 83:137-142.
- 4) Naito M, Itoh M. 2008. Patterns of infiltration of lymphocytes into the testis under normal and pathological conditions in mice. Am J Reprod Immunol. 59:55-61.
- 5) Naito M, Sakamoto Y, Terayama H, Hirai S, Qu N, Aota Y and Itoh M. 2009. Effect of unilateral testicular rupture on histopathology and germ cell delayed-type hypersensitivity in C3H/He and A/J mice. J Reprod Immunol. 81:55-61.
- 6) Naito M, Hirai S, Terayama H, Qu N, Kuerban M, Musha M, Kitaoka M, Ogawa Y and Itoh M. Post-inflammation stage of autoimmune orchitis induced by immunization with syngeneic testicular germ cells alone in mice. Med Mol Morphol. 45: 35-44.
- 7) Itoh M, De-Rooij D and Takeuchi Y. 1995. Mode of inflammatory cell infiltration in testes of mice injected with syngeneic testicular germ cells without adjuvant. J Anat. 187:671-679.
- 8) Itoh M, Xie Q, Miyamoto K and Takeuchi Y. 1999. F4/80-positive cells rapidly accumulate around tubuli recti and rete testis between 3 and 4 weeks of age in the mouse: an immunohistochemical study. Am J Reprod Immunol. 42:321-326.
- 9) Itoh M, Ueno M, Li XQ, Satriotomo I and Takeuchi Y. 1998. Topographical uptake of blood-borne horseradish peroxidase (HRP) in the murine testis at the light microscopic level. Int J Androl. 21:74-80.
- 10) Naito M, Terayama H, Hirai S, Qu N, Moriyama H and Itoh M. 2008. The presence of intra-tubular lymphocytes in normal testis of the

- mouse. Okajimas Folia Anat Jpn. 85:91-96.
- 11) Terayama H, Naito M, Nakamura Y, Iimura A, Itoh M, Tamatsu Y and Shimada K. 2005. Corrosion casts of convoluted testicular arteries in mice and rats. Arch Androl. 51:471-480.
- 12) Hirai S, Naito M, Terayama H, Qu N, Kuerban M, Musha M, Ikeda A, Miura M and Itoh M. 2012. The origin of lymphatic capillaries in murine testes. J Androl. 33:745-751.

Testicular autoimmunity in men – its suggestion that a Japanese pathologist left –

Shuichi Hirai, Masahiro Itoh*
*Department of Anatomy, Tokyo Medical University,
 Shinjuku 6-1-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8402, JAPAN.*
**Corresponding author*

Key words:

testis, autoimmunity, male infertility pathology

Received November 15, 2011

Accepted January 20, 2012

Summary

Dr. Shigeru Hatakeyama (1925-2007 Honorary Professor of Tokyo Medical and Dental University) was a famous and skillful pathologist who had observed and investigated the human testes in detail (Fig. 1). He demonstrated in his article (Acta Pathologica Japonica. vol. 73. p3-29, 1984) that ① autoimmune infiltration was more frequently developed in testes than any other organs, and ② approximately 70% cases of the idiopathic male infertility may be of autoimmune origin, as a result of autopsy finding of 397 cases unrelated to male infertility. Here, we would like to discuss about “immunological fragility of the testis” using both Dr. Hatakeyama’s autopsy report and our observations on mice.