

停留精巢の研究

第1報：停留精巢における間細胞の形態学的観察

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

後 藤 百 万
三 宅 弘 治
三 矢 英 輔

A STUDY ON CRYPTORCHIDISM

I. LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF LEYDIG'S CELLS IN THE TESTES OF CRYPTORCHID PATIENTS

Momokazu GOTOH, Koji MIYAKE and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine

(Director: Prof. H. Mitsuya)

A morphological study of the Leydig's cells in the testes of cryptorchid patients was made by light and electron microscopy. Seventy four unilateral and bilateral cryptorchids (aged 2 to 37 years) were selected for light microscopic observation, and 28 of these specimens were also examined by electron microscopy. In 5 cases of pre-pubertal and pubertal cryptorchids, tissue specimens were biopsied after 20,000 units of HCG had been given and examined similarly. In addition, Leydig's cell density was evaluated quantitatively in the undescended and contralateral scrotal testes of 12 post-pubertal patients. This was based on the determination of the total number of Leydig's cells, Leydig's cell clusters and seminiferous tubules in the entire histologic section of each biopsy and the calculation of the following indices; mean number of Leydig's cells per tubule, mean number of Leydig's cell clusters per tubule and mean number of Leydig's cells per cluster. In addition, the number of Sertoli's cells was counted, and the ratio of Leydig's cells to Sertoli's cells was also calculated.

In the undescended testes, almost no mature Leydig's cells were found by light or electron microscopy during pre-pubertal periods; and, even in puberty they were few, while immature precursor Leydig's cells were abundant. In the 5 cases treated preoperatively with HCG, even at 5 years, mature Leydig's cells were observed by light and electron microscopy. On the contrary, after puberty, not only the undescended but also the contralateral scrotal testes of the cryptorchids had more mature Leydig's cells than the normal controls. This Leydig's cell hyperplasia was also confirmed by the quantitative analysis of Leydig's cell density. In the mature Leydig's cells of the undescended testes, however, the electron microscopic observation showed marked regressive changes, in cytology especially prominent depletion of the smooth endoplasmic reticulum and frequent occurrence of specific cytoplasmic inclusion bodies. Such regressive changes as found in the cells of the undescended testes were not observed in the cells of the contralateral scrotal testes. Thus, the morphological alteration of Leydig's cells observed here suggest that the cells are in a

dysfunctional condition and that the androgen production is consequently decreased in the undescended testes of cryptorchid patients.

Key words: Human, Cryptorchidism, Leydig's cell

緒 言

停留精巣は、比較的頻度の高い先天異常で、全男子人口の1~2%にみられると報告され¹⁾、当科においても全外来患者の約1~2%を占める。また、停留精巣では、不妊が高率に観察され、両側の患者では90~100%^{2,3)}、片側の患者でも60~85%^{2,4)}に不妊あるいは妊孕性の低下が報告されている。近年、精巣機能保護の目的で、さまざまなホルモン治療^{5,6)}や幼児期早期の手術などが勧められているが、造精機能に関する予後は十分に改善されておらず⁷⁻¹⁰⁾、片側患者においても、高頻度で対側陰嚢内精巣も障害に陥るといふ事実がこの病態をより複雑にしているようである。本疾患の病因、病態は、従来さまざまな方面より研究されてきたにもかかわらず、いまだ十分に解明されていない。

形態的には、実験およびヒト停留精巣において、従来より幾多の業績がみられるが、その多くは精細管上皮細胞の変化を追求したものであり、精細管壁や間質組織の変化に関する報告は少ない。間細胞(Leydig cell)についても、その病的変化に関する報告は少なく、その少ない報告でも病理学的、組織化学的およびホルモンの検索で、停留精巣における間細胞には、形態学的にも、機能的にも異常を認めないとされてきた¹¹⁻¹⁴⁾。しかし、近年、停留精巣患者における性ホルモン動態の異常が指摘されるようになり^{10,15-18)}、間細胞の機能障害が示唆され、また、アンドロゲンと精子形成能との密接な関連も指摘されている^{19,20)}。ことより、停留精巣における造精機能障害と間細胞障害との関連がうかがわれる。今回、われわれは、小児期から成人にいたる停留精巣について、間細胞の形態学的観察をおこない、興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

対 象

対象は、1978年より1982年に当院にて治療を受けた、片側および両側停留精巣患者74例である。年齢は2~37歳で、思春期前45例、思春期13例、思春期後16例であった。患者の内訳はTable 1に示す。

精巣組織は、手術時にCharny²¹⁾の方法に準じて生検し、採取した標本は2つに分け、ただちに光顕用は

Carnoy液、電顕用は3%グルタルアルデヒド溶液中に移した。上記症例の精巣生検標本はすべて光顕観察をおこない、そのうち3~32歳にいたる28症例で、停留側28精巣および対側陰嚢内5精巣の計33精巣について電顕観察をおこなった。内訳は、思春期前16例、思春期5例、思春期後7例で、対側陰嚢内精巣は13, 16, 19, 26, 32歳であった。なお、5例の停留精巣患者(5歳の3名と7, 11歳)については、精巣固定の術前にHCG 5,000単位、連日4日間筋注、計20,000単位を投与し、手術時に停留側精巣を生検し、光顕および電顕観察に供した(Table 1)。コントロールは、6例の成人精巣より、精管結紮時に患者の承諾を得て生検し、同様の観察をおこなった。

光顕標本作製

生検後、組織をただちにCarnoy液中に移し、2時間固定後、エタノール系列にて脱水し、パラフィンにて包埋、厚さ4 μ の切片を作製し、HEにて染色し、鏡検した²²⁾。

電顕標本作製

生検後、ただちに試料を0.15 M カコジル酸液にてpH 7.2に緩衝した3%グルタルアルデヒド溶液に移し、4 $^{\circ}$ Cにて2時間、前固定し、前固定後、0.1 M リン酸塩緩衝液にてpH 7.2に緩衝した2%オスミウム酸液中で、4 $^{\circ}$ Cにて2時間、後固定後エタノール系列にて脱水し、エボン包埋をおこなった。LKB超ミクロームにより銀灰色の超薄切片を作製し、酢酸ウラン溶液とクエン酸鉛溶液にて2重染色後、日立HU-11-D型透過型電子顕微鏡により、可及的広汎にわたり観察をおこなった。なお、厚切り切片をトルイジンブルー溶液にて染色し、電顕観察の参考とした。

生検標本を光顕下に観察し、全視野における精細管総数、間細胞総数、間細胞塊数、およびセルトリ細胞総数を数えた。ついで、以下の指数、すなわち(1)間細胞数/精細管、(2)間細胞塊数/精細管、(3)間細胞数/間細胞塊、および(4)間細胞数/セルトリ細胞を算出し、統計学的評価、および各症例における比較検討をおこなった。

結 果

光 顕

正常成人精巣では、間細胞は通常数個の細胞が塊を

Table 1. 対象症例

症例	年齢	患側	精巣の位置	備考	症例	年齢	患側	精巣の位置	備考	症例	年齢	患側	精巣の位置	備考
1	2	右	鼠径管内	精巣は萎縮	*30	5	左	外鼠径輪	術前HCG2万 単位投与	55	11	左	外鼠径輪	
2	2	右	陰囊根部		31	5	右	外鼠径輪		*56	12	右	鼠径管内	
3	2	右	外鼠径輪		32	5	両	右：外鼠径輪 左：内鼠径輪	左側は下降不可 にて除鞣	57	12	左	外鼠径輪	
4	3	両	鼠径管内		33	5	右	外鼠径輪		*58	13	左	外鼠径輪	対側精巣生検施行
*5	3	左	鼠径管内		34	5	両	外鼠径管内		59	15	左	外鼠径輪	
*6	3	両	陰囊根部		35	5	右	鼠径管内	術前HCG2万 単位投与	60	15	右	外鼠径輪	
7	3	左	鼠径管内		*36	6	右	鼠径管内		*61	16	左	外鼠径輪	
8	3	左	外鼠径輪		*37	6	右	鼠径管内		*62	16	右	鼠径管内	右除鞣
9	3	右	外鼠径輪	右側：移動精巣	38	6	右	外鼠径輪		*63	19	左	鼠径管内	対側精巣生検施行 左除鞣
10	3	左	鼠径管内		*39	7	両	外鼠径管内	精巣は萎縮	64	21	両	鼠径管内	対側精巣生検施行
11	3	左	外鼠径輪		*40	7	右	鼠径管内	術前HCG2万 単位投与 下降不可にて除鞣	65	25	右	鼠径管内	
*12	4	左	鼠径管内		41	7	左	内鼠径輪		*66	26	右	外鼠径輪	対側精巣生検施行
*13	4	左	鼠径管内		42	7	左	外鼠径輪		67	28	左	外鼠径輪	
*14	4	両	陰囊根部		*43	8	左	陰囊根部		*69	30	左	鼠径管内	除鞣
15	4	左	外鼠径輪		44	9	両	陰囊根部		70	30	両	外鼠径輪	
16	4	右	鼠径管内		45	9	両	右：陰囊根部 左：鼠径管内		*71	32	左	鼠径管内	対側精巣生検施行
17	4	右	外鼠径輪		*46	10	左	鼠径管内		72	32	左	陰囊根部	対側精巣生検施行
18	4	両	鼠径管内		47	10	両	陰囊根部		73	37	左	鼠径管内	除鞣
19	4	両	外鼠径輪		48	10	両	鼠径管内		74	37	右	鼠径管内	除鞣
20	4	右	外鼠径輪		49	10	左	鼠径管内						
21	4	右	外鼠径輪		50	10	右	陰囊根部						
*22	5	左	鼠径管内		51	10	右	陰囊根部						
*23	5	右	外鼠径輪		*52	11	左	鼠径管内	術前HCG2万 単位投与					
*24	5	左	鼠径管内		53	11	左	外鼠径輪						
*25	5	左	鼠径管内		54	11	右	鼠径管内						
26	5	左	外鼠径輪											
27	5	左	鼠径管内											
28	5	左	外鼠径輪											
*29	5	右	鼠径管内											

*：電顕観察施行症例

正常コントロール

*1	26	右		精管結紮術時生検
*2	27	左		〃
3	31	右		〃
*4	33	右		〃
5	35	右		〃
*6	50	右		〃

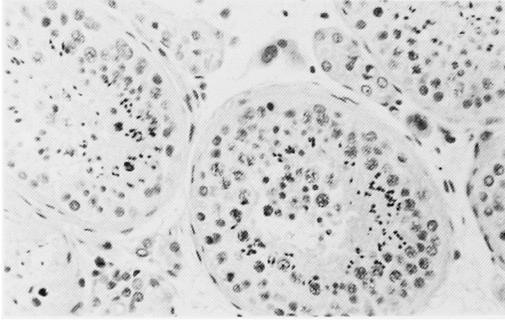


Fig. 1. The testis of a 33-year-old normal adult

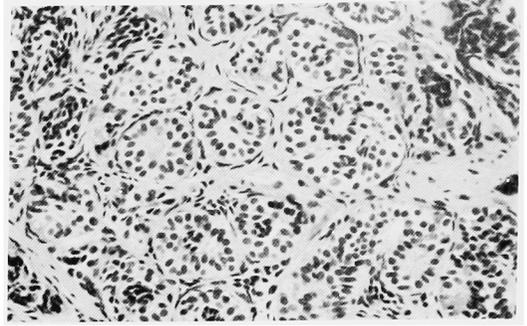


Fig. 2. The undescended testis of a pre-pubertal cryptorchid patient (5 years old)

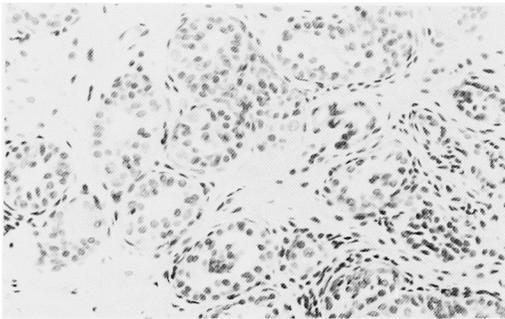


Fig. 3. The undescended testis of a pubertal cryptorchid patient (12 years old)

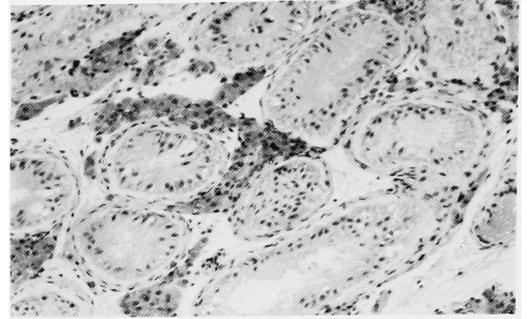


Fig. 4. The undescended testis of a post-pubertal cryptorchid patient (32 years old)

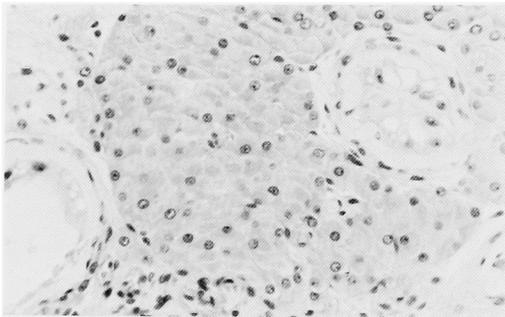


Fig. 5. The undescended testis of a post-pubertal cryptorchid patient (21 years old)

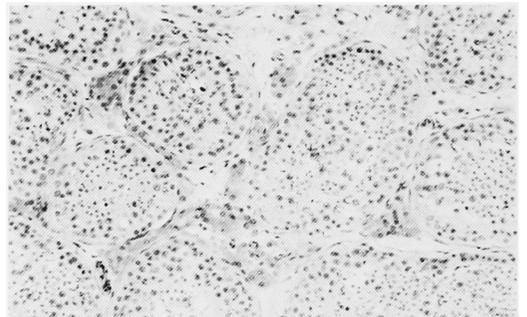


Fig. 6. The contra-lateral scrotal testis of an unilateral cryptorchid patient (32 years old)

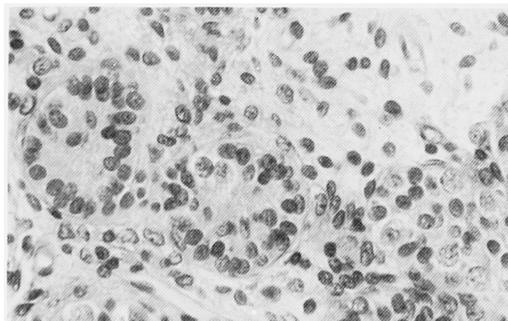


Fig. 7. The undescended testis of a 5-year-old cryptorchid patient, treated preoperatively by 20,000 U of HCG

成し、また単独細胞として、精細管間隙や、あるいは毛細血管の周囲に存在している。核は円形で、通常明瞭な1~2個の核小体を有し、核内クロマチンは微細顆粒状で、核辺縁では凝集するため核膜は光顕上きわめて明瞭に観察され、これがまた、間細胞の特徴的な所見となっている。間質中では、他にこのような所見

を呈する細胞はないため、同定はきわめて容易である。細胞質は一般に大きく、エオシン好性、微細顆粒状であり、辺縁も比較的明瞭である。細胞質内には、ときに長方形から棒状のエオシンに強染する封入体がみられる (Fig. 1)。

小児期から思春期前の停留精巣では、間質は狭く、

Table 2. Number of Seminiferous tubules, Leydig's cell clusters, Leydig's cells and Sertoli's cells in histologic section

Cryptorchid Patients						Normal Controls							
Case	Age	Site	No. of S.T.	No. of Clusters	No. of Leydig Cells	No. of Sertoli Cells	Case	Age	No. of S.T.	No. of Clusters	No. of Leydig Cells	No. of Sertoli Cells	
61	16	Ud	52	126	710	798	1	26	39	43	295	624	
62	16	Ud	120	211	1622	1802	2	27	22	25	198	374	
		D	62	98	669	778	3	31	43	38	159	544	
63	19	Ud	91	147	1047	1050	4	33	64	64	299	729	
		D	49	92	745	637	5	35	62	75	414	1032	
64	21	Ud	61	99	738	761	6	50	116	132	685	1522	
		Ud	72	105	741	872	Cryptorchid Patients						
66	26	Ud	103	211	1427	1719	71	32	Ud	126	195	1420	1036
		D	81	190	1551	1102			D	113	220	1792	2240
68	29	Ud	61	128	871	968	72	32	Ud	112	143	892	887
		Ud	99	153	1270	1494			D	42	57	393	351
69	30	Ud	107	174	1178	1122	73	37	Ud	102	256	2210	944
70	30	Ud	102	148	801	1335	74	37	Ud	80	143	1231	1353

S.T.:Seminiferous Tubule Ud:Undescended Testis D:Descended Testis

Table 3. Indices of Leydig's cell density in testicular biopsies

Cryptorchid Patients						Normal Controls							
Case	Age	Site	Leydig Cells /S.T.	Leydig Cells /Cluster	Clusters /S.T.	Leydig Cells /Sertoli Cell	Case	Age	Leydig Cells /S.T.	Leydig Cells /Cluster	Clusters /S.T.	Leydig Cells /Sertoli Cell	
61	16	Ud	13.7	5.63	2.42	0.89	1	26	7.56	6.86	1.10	0.47	
62	16	Ud	13.5	7.68	1.75	0.90	2	27	9.00	7.92	1.14	0.52	
		D	10.7	6.83	1.58	0.86	3	31	3.70	4.18	0.88	0.29	
63	19	Ud	11.5	7.12	1.62	1.00	4	33	4.67	4.67	1.00	0.41	
		D	15.2	8.10	1.88	1.17	5	35	6.68	5.52	1.21	0.40	
64	21	Ud	12.1	7.45	1.62	0.97	6	50	5.91	5.19	1.14	0.45	
		Ud	10.3	7.06	1.45	0.85	Cryptorchid Patients						
66	26	Ud	13.8	6.61	2.05	0.83	71	32	Ud	11.3	7.22	1.55	0.80
		D	19.1	8.14	2.35	1.41			D	15.8	8.14	1.94	0.94
68	29	Ud	14.3	6.80	2.10	0.90	72	32	Ud	7.96	6.24	1.28	1.00
		Ud	12.8	8.30	1.55	0.85			D	9.36	9.36	1.36	1.12
69	30	Ud	11.0	6.63	1.63	1.05	73	37	Ud	21.7	8.6	2.51	2.34
70	30	Ud	7.85	5.76	1.45	0.60	74	37	Ud	15.4	8.61	1.78	0.91

S.T.:Seminiferous Tubule Ud:Undescended Testis D:Descended Testis

いまだ拡大傾向はない。間質には、線維芽細胞のほか、暗染し、クロマチンの粗大な核と、紡錘形の狭い細胞質を有する未熟な細胞が種々の程度に存在し、正常成人で見られるごとき、典型的な成熟間細胞はほとんど認められない (Fig. 2)。思春期の症例では、成熟間細胞が明瞭に認められるようになるものの、いまだ散見される程度で、未熟な細胞が大多数を占めている (Fig. 3)。思春期後の停留精巣症例では、16歳 (症例61, 62) より間質の拡大とともに成熟間細胞が多数出現し、未熟な細胞はきわめてその数が減少している。しかも、間細胞は、正常成人精巣に比べ、観察上数が増加しているように思われ (Fig. 4)、あきらかに過形成を示す症例も多くみられた (Fig. 5)。思春期後の停留精巣患者の対側陰嚢内精巣では、成熟間細胞がほとんどを占めるものの、正常成人精巣と較べるとかなり増加しているように思われた (Fig. 6)。

術前 HCG を投与した患者の停留側精巣では、5歳においても、成熟型間細胞が出現し、2~3個が塊を成して存在し (Fig. 7)、11歳症例でも、やはり数個の塊を成して存在する間細胞が明瞭に観察された。

間細胞過形成の観察：定量的評価

われわれは、上述のごとき、思春期後の停留精巣患者の停留側、さらに対側陰嚢内精巣の両者にて光顕上強く疑われた間細胞過形成に着目し、それを客観的に評価する目的で、先に述べた方法にて、間細胞の定量的評価を試みた。16~37歳の停留精巣患者12例で、停留精巣14精巣、対側陰嚢内精巣5精巣、正常成人精巣6精巣についておこなった。Table 2は、各症例全視野中の精細管総数、間細胞総数、間細胞塊数およびセルトリ細胞総数である。Table 3は、間細胞数/精細管、間細胞塊数/精細管、間細胞数/間細胞塊、さらに間細胞数/セルトリ細胞の指数を算出したものである。Fig. 8は、おのおのの指数の相関をみたものであるが、すべての指数は互いに有意な相関を示した。とくに、間細胞数/精細管と間細胞塊数/精細管の相関係数は0.91ときわめて高く、また間細胞数/精細管と間細胞数/セルトリ細胞の相関係数も0.81と高値であった。Fig. 9は、各指数ごとに、停留側精巣、対側陰嚢内精巣および正常成人精巣を比較したものである。停留側精巣 ($P < 0.01$)、対側陰嚢内精巣 ($P < 0.01$)とも、すべての指数において正常成人精巣より有意に上昇していた。さらに、停留側精巣と対側陰嚢内精巣では、平均値では Fig. 9のごとく、対側陰嚢内精巣のほうが、停留側に比べ、各指数とも高値を示す傾向がみられ、同一症例においても5例中4例 (80%) で、間細胞数/精細管 ($P < 0.01$)、間細胞数/間

細胞塊 ($P < 0.01$)、間細胞数/セルトリ細胞 ($P < 0.05$)において、停留側精巣より対側陰嚢内精巣のほうが有意な上昇を示した。

電顕

1. 正常精巣間細胞

正常ヒト精巣間細胞の微細構造については、従来いくつもの報告があるが、いまだ細部については議論のあるところである。しかし、今回、われわれの観察した正常成人精巣の間細胞の微細構造の特徴は以下に述べるごときのものであった。

基本的に2種の間細胞が識別された。ひとつは、成熟型間細胞であり、もうひとつは未熟な紡錘型間細胞、すなわち Fawcettら^{2,3)}のいう前駆細胞に相当するものである。

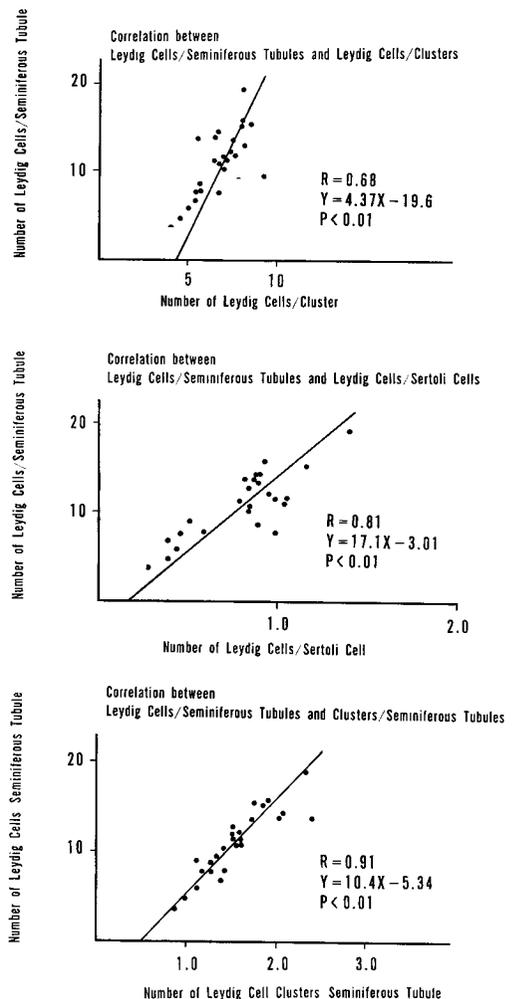


Fig. 8. Correlation of the various indices to the mean number of Leydig's cells per seminiferous tubule

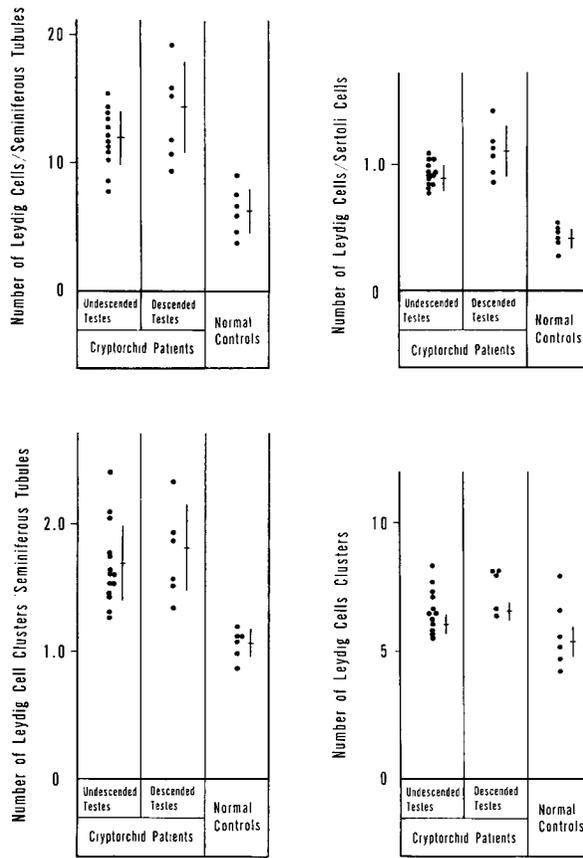


Fig. 9. Comparison of each index in cryptorchid patients and normal controls

典型的な成熟間細胞は (Fig. 10), 広い細胞質と偏在する円形の核を有する. 細胞は polygonal から円形で, ときに不規則な突起を出すこともある. 核は, 明瞭な 1~2 個の核小体を有し, クロマチンは微細顆粒状で分散しているが, 辺縁では核膜の内縁に沿って凝集している. 細胞質内には, ミトコンドリア, 小胞体, ゴルジ体, 脂肪滴, 色素顆粒, 遊離リボソーム顆粒, Reinke 晶体など, 豊富な細胞内小器官を含む. 成熟間細胞のもっとも特徴的な所見は, 細胞質全体にきわめて密に発達した滑面小胞体である. 滑面小胞体は, ほとんどの細胞で小胞状で, 大きさもほぼ均一で 0.1~0.3 μ である. 管状のものはまれにしかみられない. 小胞体の発達の程度は同じ切片においても細胞ごとに多少異なり, これは分泌物の産生, あるいは蓄積などを含めた活動状態を反映していると思われる. しかし, ほとんどの細胞では, 滑面小胞体はきわめて密に発達するため, 小胞体間の細胞質基質はきわめて減少している (Fig. 11). 小胞体の内容は, 空虚あるいは

は細胞質基質より電子密度は低い. いっぽう, 粗面小胞体は, 一般に管状であるが, 細胞質の辺縁にごくまれにみられるのみである.

ミトコンドリアは細胞質内に多数みられるが, 配列は不規則である. 形状や大きさもさまざまで, 通常は卵円形から球形であるが, 管状のものも観察される. ミトコンドリアの基質は一般に均一で, 細胞質より電子密度は低い. 基質には 1 個ないしそれ以上の electron-dense な封入体を含むことがある (Fig. 12).

ゴルジ体はおもに核近傍域にみられるが, きわめて良く発達し, かなり大きいものもしばしば認められる. 構造的には他の種類の細胞におけるものと差異はなく, 扁平な囊と多数の小胞より成る (Fig. 13).

脂肪滴と考えられている, 中等度にオスミウム好染の顆粒が細胞質中に認められ, これらの多くは平滑な限界膜を有する小胞中に含まれている. その大きさや存在部位は変化に富み, またその内容も, おそらくは固定時の流出のためか, 空虚な場合もみられた (Fig.

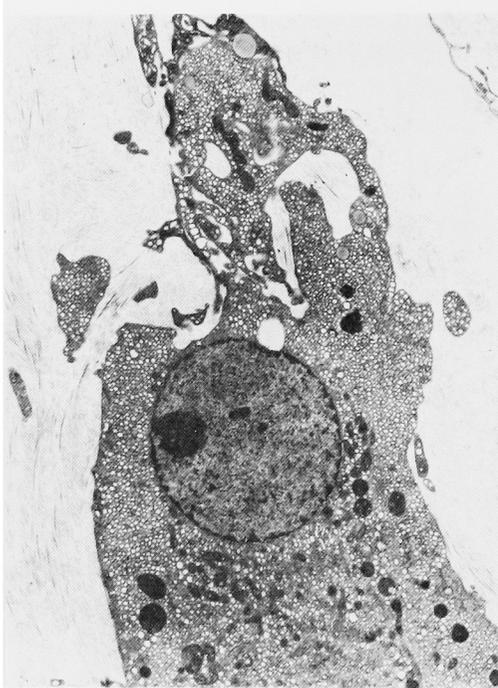


Fig. 10. A Leydig's cell from a normal testis of a 33-year-old fertile man. It has a round nucleus and wide cytoplasm containing abundant cell organelles. ($\times 3,600$)

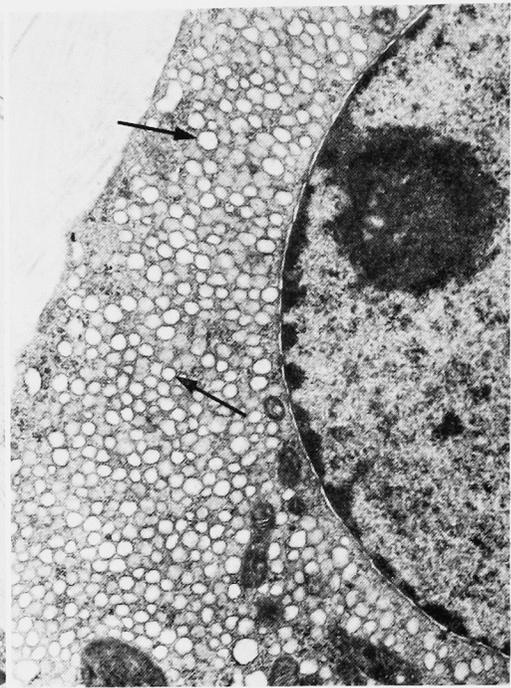


Fig. 11. A portion of a Leydig's cell from a normal testis of a 33-year-old fertile man. The elements of smooth endoplasmic reticulum (arrows) are extensively developed ($\times 13,000$)

10, 13). 強オスミウム好染性で、不規則な形や大きさを示す色素顆粒がしばしば細胞質内に散在するのが観察され、間細胞に特徴的な所見となっている (Fig. 10, 13). その他に、細胞質には遊離リボソーム顆粒が多数存在している (Fig. 10~13).

Reinke 晶体は細胞質中に不規則に存在するが、すべての細胞に存在するわけではなく、位置や数、大きさおよび形はきわめて変化に富むが、一般に多角形から棒状を呈する。強拡大で観察すると、その内部構造はきわめて特殊で、規則正しい結晶構造を示す (Fig. 14).

紡錘型間細胞 (間細胞前駆細胞) は、普通、小児精巣で多くみられるが、成人精巣では、毛細血管周囲にまれにみられるのみである。核の形は不規則で、ときに陥入を示し、核内クロマチンは虎斑状に凝集する。ゴルジ体は小さく未発達で、ミトコンドリアの数は少ない。小胞体はきわめて未発達で、滑面小胞体よりも粗面小胞体の方がむしろ目立つ。リボソーム顆粒は細胞質全体にみられるが、脂肪滴やリボクローム色素顆粒は認められない (Fig. 15). この細胞に特徴的なものは、細胞質中で平行に走る細いフィラメント様線維

で、成熟間細胞では通常認められない (Fig. 16).

2. 停留精巣間細胞

思春期前の患者では、光顕で観察されたと同様、電顕観察においても間細胞はほとんどすべて前駆細胞型であり、成熟型間細胞は認められなかった。また、小児停留精巣でみられた前駆細胞においては、正常成人精巣で認められるものと、形態的に著明な相異は認められなかった。思春期患者では、電顕的にしばしば成熟型間細胞を認めえたが、前駆細胞型が大部分を占めることも光顕所見と同様であった。Reinke 晶体は12歳 (症例56) 以後で、成熟型間細胞に出現した。

思春期後の患者では、成熟型間細胞が大部分を占めるようになることは、光顕所見であきらかであるが、電顕的にも、正常精巣におけると同様、前駆細胞は毛細管周囲にまれに認められるのみである。先の定量的評価にて、思春期後に間細胞の過形成が認められたが、その個々の細胞は、電顕観察にて以下に述べるごとき、特徴的な変化を示した。細胞質は狭く、また核はしばしば辺縁が不整で、ときに陥入を認めることもある (Fig. 17). 細胞質におけるもっとも特徴的な変化は、滑面小胞体にみられる。すなわち、滑面小胞体は減少

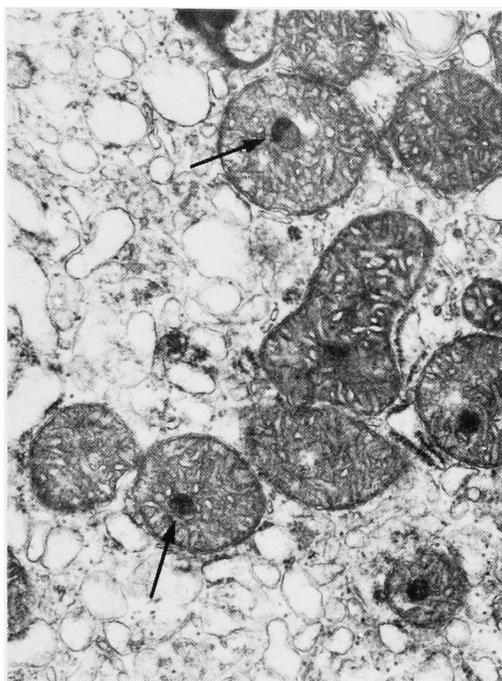


Fig. 12. Mitochondria in the cytoplasm of a normal Leydig's cell. Some of them contain electron-dense granules (arrows). (26-year-old normal adult, $\times 24,000$)

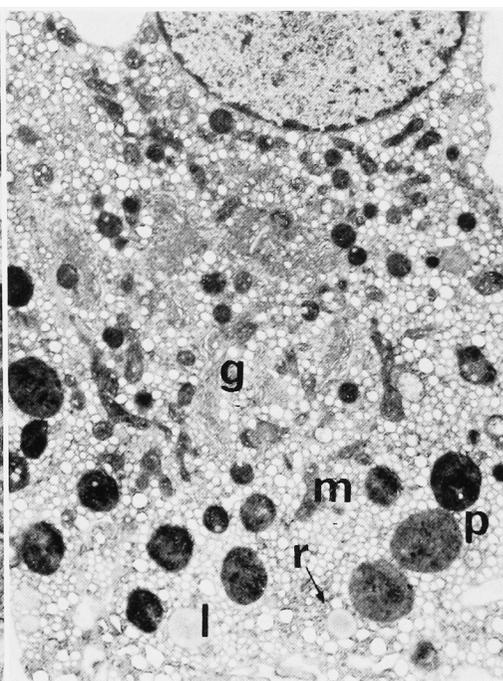


Fig. 13. A portion of a Leydig's cell from a normal testis of a 26-year-old fertile man. A variety of organelles are well developed in the cytoplasm; Golgi complex (g), lipid droplet (l), lipochrome pigment granule (p), mitochondria (m) and ribosome granule (r). (27-year-old normal adult, $\times 6,000$)

し、またしばしば拡張して、形も不規則となり、大きさは不揃いとなる (Fig. 18, 19). 小胞状滑面小胞体の間の細胞質間隙は、正常間細胞に較べ拡大している (Fig. 18, 19). Fig. 20 は、きわめて強い退行変化を示す間細胞であるが、滑面小胞体が非常に減少している。

ミトコンドリアは形、大きさとも変化に富み、正常間細胞との形態的差異は認め難いが、全体として数が減少しているように思われた。

ゴルジ体の発達は不良で、細胞質内で占める面積も狭い (Fig. 19). 脂肪滴は、大きさ、数ともに減少していた。しかし、逆に、色素顆粒、リボソーム顆粒は増加し、時にリボソーム顆粒が多数集まって凝集していた (Fig. 20).

Reinke 晶体は、12歳以後の停留精巢で認められたが、数、大きさ、形状その他の微細構造においては、正常間細胞との差は認められなかった。

Reinke 晶体とは別に、停留精巢間細胞の細胞質内に特殊な封入体が認められた。この封入体は索状で、

細胞質のあちこちに出現するが、すべての細胞にみられるわけではない (Fig. 18, 20). 封入体は細胞質内にあって、2種の異なった分布パターンを示した。すなわち、ある場合は細胞質中に分散して存在し (Fig. 18), 他の場合、封入体が凝集し細胞質内で島状の塊を形成する (Fig. 21). おおのこの封入体は、平行に並ぶ数本の subunit からなる索状構造を示す subunit はさらに、数本の平行に並ぶフィラメント様構造より成り (Fig. 22), そのフィラメント構造物は、さまざまの electron-dense な顆粒と、その顆粒中の curved or coiled tiny canaliculi から成る (Fig. 22). 相並ぶフィラメント構造物の間隙は $30\sim 50\text{\AA}$ である。横断面と思われる部では、これらの構造物はループあるいはリング状に特殊な配列を示していた (Fig. 23). この特殊な封入体は、他の細胞内小器官と特別な関係を示す所見はなく、また Reinke 晶体とも関係認めない。さらに、この封入体は思春期後の患者の成熟型間細胞のみに認められ、また前述のごとく思春期後の停留精巢でみられる退行変化をともなる間細胞に多

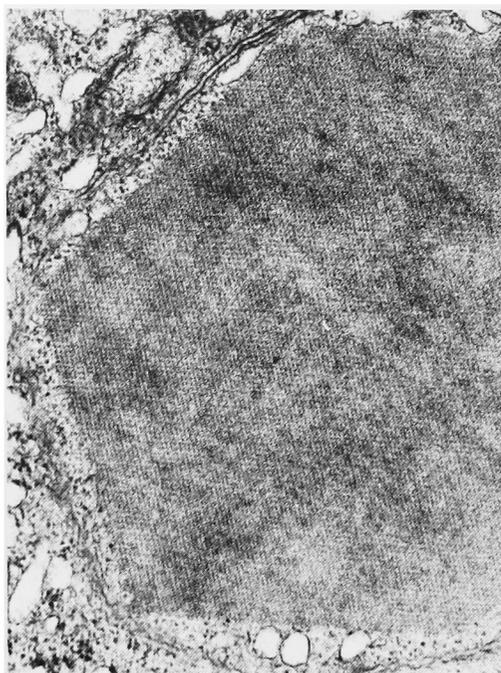


Fig. 14. Reinke crystalloid, showing a regular crystalline structure of hexagonal, honeycomb patterns. (33-year-old normal adult, $\times 26,000$)

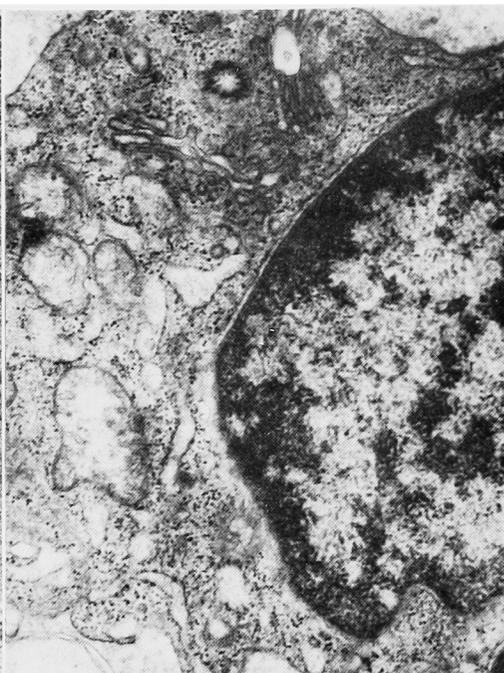


Fig. 15. Immature precursor cell with scanty cell organelles in the undescended testis of pre-pubertal patient. (5-year-old cryptorchid patient, $\times 19,000$)

く認められた (Fig. 18, 20). 精巣の停留位置により、とくに形態、出現頻度などにおける差はみられず、正常成人精巣や対側陰嚢内精巣では、きわめてまれにみられるのみであった。

術前に HCG を投与した思春期前の停留精巣においては、光顕にて確認された成熟型間細胞が電顕観察においても確認された (Fig. 24). 核ははまだ辺縁不整であるが、クロマチンは微細で、辺縁での凝集傾向を示し、成熟型間細胞の形態を示した。さらに細胞質には、特徴的な小胞状滑面小胞体が発達していた。

対側陰嚢内精巣の間細胞には、微細構造上、正常精巣におけるものと著明な差異は認めなかった。さらに、停留精巣間細胞における、各年齢ごとの停留位置の違いによる形態の変化について検討したが、上述の所見に関し、停留位置によるあきらかな差異を見出すことはできなかった。思春期後間細胞過形成の定量的評価においても、Table 3 に示すごとく、停留位置による有意な差異は認められなかった。

考 察

正常間細胞発達過程

間細胞の起源については、現在では間葉細胞に由来

するとされ、また、精巣において間葉細胞は、線維芽細胞にも間細胞前駆細胞にも分化する能力を備えている²⁴⁾。胎生期における間細胞の微細構造については、Niemi & Pelliniemi²⁵⁾(1969), Gundos & Hobel²⁶⁾(1971), Holstein²⁷⁾(1971) らにより詳細に報告されている。妊娠8週の胎児においてすでに間葉細胞より分化した間細胞がみられ、9~12週にかけて細胞の大きさが著明に増加し、小胞状の滑面小胞体、ゴルジ体などの発達をみる。間細胞の発達は12~14週にかけて最高に達し、14週後退行変化を示し、17週後では、容積、数とも減少する²⁷⁾。

生後の間細胞発達について、光顕でも多くの研究が報告され²⁸⁻³⁰⁾、間細胞は思春期以後にのみ発達し、すなわち1歳の終り頃から思春期まで観察されないという。しかし、Hayashi & Harrison³¹⁾(1971) の出生直後から思春期にいたる間細胞発達についての詳細な報告によると、1歳でも発達した間細胞を認め、以後いったん消失するが、5~6歳頃再び出現し、思春期まで間細胞は数とその大きさを増すという。

生後のヒト間細胞発達に関する電顕的研究はきわめて少ない。Hadziselimovic³²⁾(1977) は、出生直後から成人にいたる正常精巣の間細胞発達過程について報

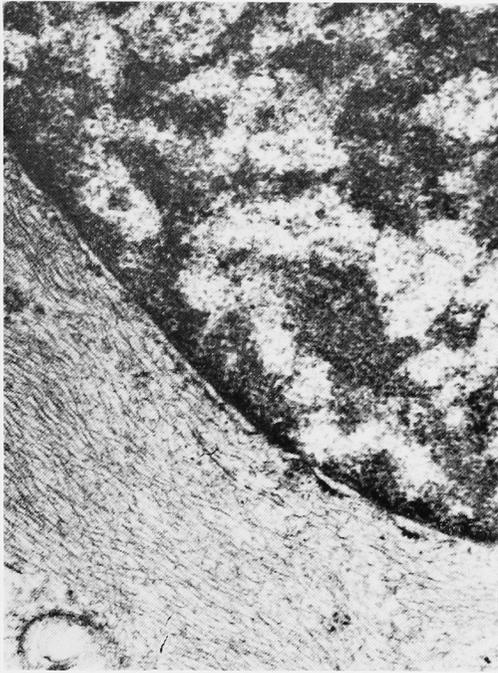


Fig. 16. The cytoplasm of immature precursor cell is provided with fine fibrils. (5-year-old cryptorchid patient, $\times 30,000$)

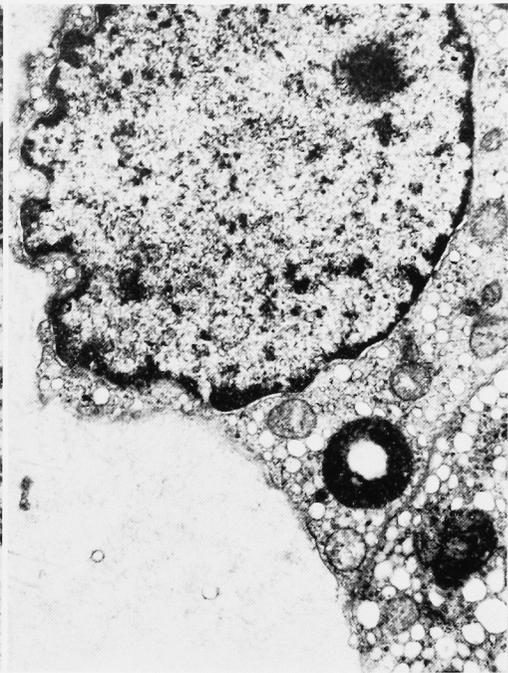


Fig. 17. A portion of a Leydig's cell from the undescended testis of a 19-year-old cryptorchid patient. The nuclear envelope is irregular in shape with occasional invaginations, and the cytoplasm is provided with less amount of smooth endoplasmic reticulum. ($\times 11,000$)

告しているが、彼によれば小児間細胞には2種のタイプの細胞が認められ、いっぽうはFawcettら²³⁾の述べる間細胞前駆細胞で、小児全期を通じてみられる。もういっぽうの細胞は、前述のごとき特徴をもつ成熟型間細胞で、小児期では年齢に応じて、その出現や形態に変化がみられる。新生児では、成熟型間細胞は2~3個で塊を成して多数存在し、特徴的な滑面小胞体は小胞状で、細胞質全体に良く発達し、粗面小胞体もしばしば細胞質の辺縁にみられる。脂肪滴、ミトコンドリア、その他の細胞内小器官もみられるが、成人のものに較べるとゴルジ体の発達が不良で、Reinke 晶体はみられないという。Charny³³⁾は、新生児に認められる成熟間細胞は、生後1週間で消失すると述べたが、Hadziselimovic³²⁾は1歳でも多数認められると述べている。彼はまた、2~4歳では、成熟間細胞はいったん消失するが、5~8歳に再び2~6個が塊を成し出現してくるといふ。この時期の間細胞は、新生児期の細胞よりやや小さいが、核はより良く発達し、核小体も明瞭である。滑面小胞体も小胞状で良く発達し、細胞全体を満たしている。ミトコンドリアは少なく、

脂肪滴もきわめて少なく、Reinke 晶体もいまだ認められない。9~11歳になると再び間細胞は退行するが、思春期以後再び発達してくる。思春期以後の成熟型間細胞は、われわれの観察と同じく、広い細胞質と円形の良く発達した核を有し、細胞質内には脂肪滴の増加を認め、滑面小胞体はきわめて良好に発達している。しかし、粗面小胞体は新生児期と較べてはるかに少ない。ゴルジ体は逆に大きく、細胞質全体にみられる場合もある。成熟型間細胞は、前駆細胞より分化することが知られており^{29,34,35)}、HCG の刺激により促進される³⁶⁾。

上記のごとき間細胞の形態学的変化は、それぞれの時期における間細胞の機能を反映している。思春期以後、LH、FSH の上昇にひき続き血清テストステロン値が急速に増加し、性成熟、および精巣の発育をきたすことは、いうまでもないことで、これに呼応する思春期以後の成熟型間細胞の数量的、および形態的発育所見は当然のことと思われる。従来、10歳以下の思春期前の精巣は、アンドロゲンを生成しておらず、内分泌学的には静止状態であり、11~13歳頃より間細胞

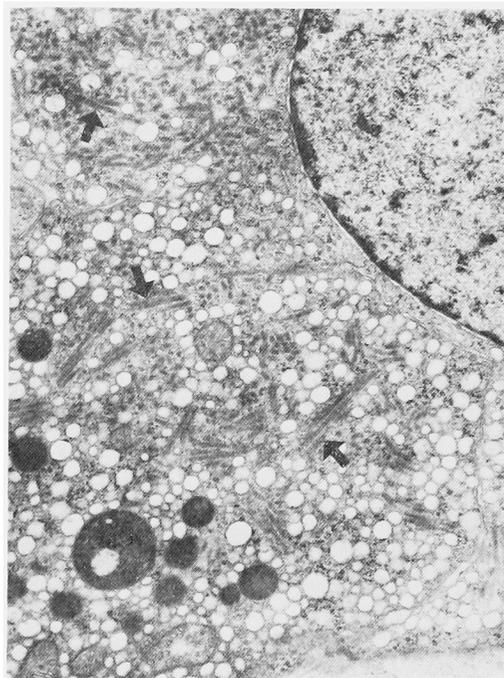


Fig. 18. A portion of a Leydig's cell from the undescended testis of a 26-year-old patient. Cytoplasmic inclusion bodies (arrows) consisting of groups of a few subunits are scattered in the cytoplasm. The elements of a smooth endoplasmic reticulum are fewer and more irregular in size than the Leydig's cells in normal testes. ($\times 25,000$)

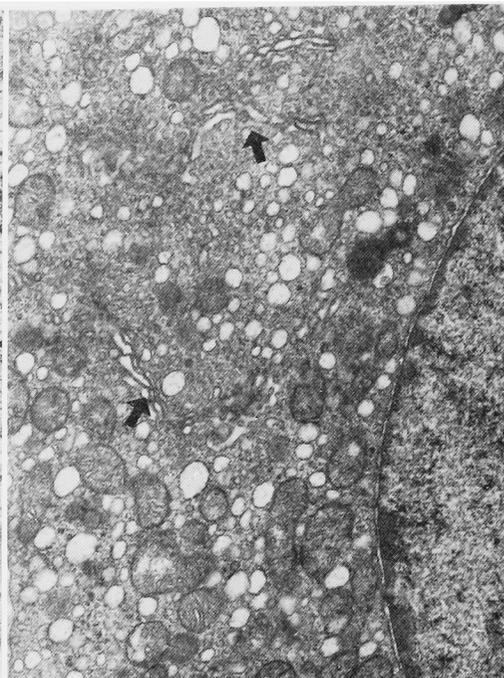


Fig. 19. A portion of a Leydig's cell from the undescended testis of a 19-year-old patient. Golgi complex (arrows) is poorly developed and a depletion in the extent of smooth endoplasmic reticulum is observed. ($\times 14,000$)

が急速に活動を始めると思われていた。しかし、近年 radioimmunoassay その他の技術の進歩にともない、小児期の詳細な内分泌学的研究が報告され、Forest³⁷⁾ (1974) は、生後3カ月間におけるテストステロンの一時的上昇を報告し、Winter³⁸⁾ (1975) は生後3カ月間における FSH, LH の上昇を認めている。公平¹⁸⁾ は、精巣組織中のテストステロン合成能を測定し、出生直後にもテストステロン合成のひとつのピークがあり、その後低下し、5歳以後再びテストステロン合成が上昇しはじめ、思春期のピークに達すると述べている。このような内分泌学的研究の結果は、前述のごとき年齢に応じた間細胞の形態的变化ときわめてよく一致するもので、形態的变化、とくに成熟型間細胞の変化は、その機能状態を反映しているものと考えられる。また、HCG により間細胞に形態的变化が生じ、テストステロン合成の増加が起こることも認められており^{18, 39, 40)} 小児でも HCG 投与により間細胞が分化し、テストステロン合成を増加しうることが知られている¹⁸⁾。さ

らに、精巣における HCG の存在、および間細胞における HCG レセプターの存在はこれらの報告を支持している^{41, 42)}。

以上より、ヒトの思春期までの正常発達過程においては、時期に応じ、間細胞は HCG コントロール下にあり、アンドロゲン合成を営み、それを反映して間細胞は形態的变化を示すものと考えられる。したがって、出生直後、一時的な間細胞機能のピークがあり、以後4～5歳まで退行し、以後ふたたび機能の上昇が始まり、思春期にむかって増加していくものと考えられる。

正常間細胞の微細構造

正常精巣の間細胞の微細構造に関する研究は Fawcett²³⁾, Yamada⁴³⁾ (1965), de Kretser⁴⁴⁾ (1967) らにより報告されており、基本的にはわれわれの得た所見もほぼ一致する。間細胞は前述のごとく、その機能状態に応じて形態的变化を示し、Tonutti⁴⁵⁾ (1966), Wilke⁴⁶⁾ (1960) は、非活動性の間細胞は胞体も小さ

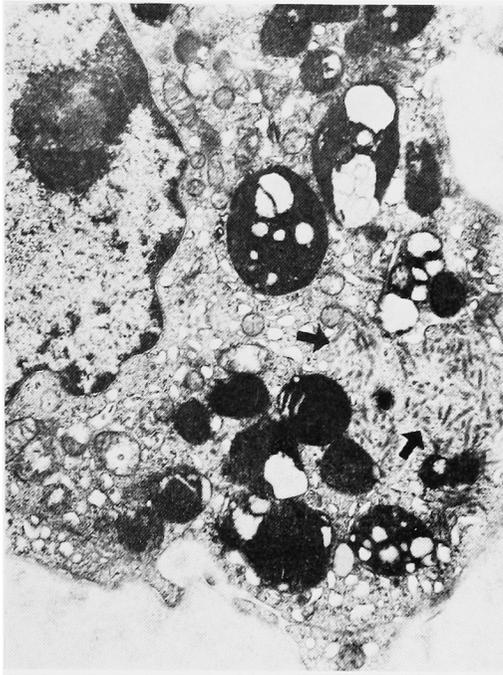


Fig. 20. A degenerating Leydig's cell from the undescended testis of a 30-year-old cryptorchid patient. It has marked regressive changes. Cytoplasmic inclusion bodies (arrows) are detected here and there. ($\times 9,600$)

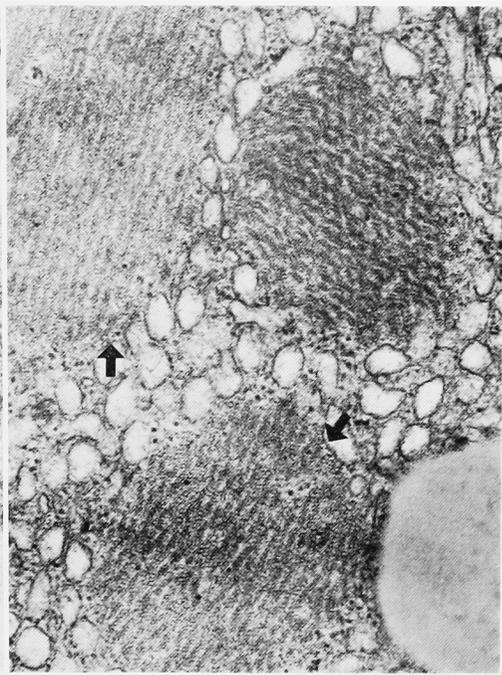


Fig. 21. A portion of the cytoplasm of a Leydig's cell from the undescended testis of a 30-year-old cryptorchid patient. Cytoplasmic inclusion bodies (arrows) consisting of large aggregates of subunits are islet-like in appearance. ($\times 37,000$).

く、核の大きさも減少し、核クロマチンは虎斑点状を呈するが、アンドロゲン活性の間細胞では、核、胞体ともに容積を増し、とくに核は円く胞状で、顕著な核小体を持つと述べている。今回の正常成人精巣における観察では、成熟型間細胞の核では、核内クロマチンは微細顆粒状で均等に分布していたが、Fawcett²³⁾によれば、これは旺盛な代謝を営む細胞に特徴的なものであるという。

一般に、間細胞のミトコンドリアは比較的大きく、また数も豊富である。基質内には、他の種類の細胞におけるミトコンドリアと同様 mitochondrial granule がみられるが、円形の大顆粒も認められる。この大顆粒はオスミウム好性であることより、脂肪滴と考えられるが、Yamada⁴³⁾は、これはステロイドホルモン産生細胞のミトコンドリアに共通してみられる特徴であると述べている。

ゴルジ体は、正常成熟型間細胞では通常きわめて良く発達しているが、間細胞が分泌細胞である以上、ゴルジ体も細胞の機能状態に応じて形態的变化を示すことが予想される。実際、村上⁴⁷⁾ (1967) は、ラットにおいてエストロゲン投与によりゴルジ体構成成分の数

の減少と大きさの縮小をみている。

成熟型間細胞の微細構造上、もっとも特徴的な所見は滑面小胞体である。細胞質における滑面小胞体の著明な発達は、ステロイド産生細胞に共通した特徴であり、副腎皮質、卵巣などの組織でも認められる⁴⁸⁾。滑面小胞体が間細胞におけるアンドロゲン合成の場であることは、Fawcett & Burgos²³⁾の報告以来電顕上追認されており^{43,44)}、また生化学的研究によっても確かめられている⁴⁹⁾。

停留精巣患者

従来、停留精巣の形態学的研究は数多く報告されているが、既述のごとく、おもに精細管内上皮細胞に関するものがほとんどであり、基底膜を含めた精細管壁、間質組織に関するものはきわめて少ない。他方、幾多の報告にもかかわらず、精巣の下降不全、および停留精巣ともなる精巣障害の病因についても、いまだ十分に解明されていない。下降不全の原因については、従来多くの仮説が提出されている。すなわち、睪丸導帯、鼠径管、精管や精巣動静脈、さらには精巣挙筋や外腹斜筋などの先天的な異常が精巣の下降不全をひき起こすという、解剖学的見地からの説が多い。また、

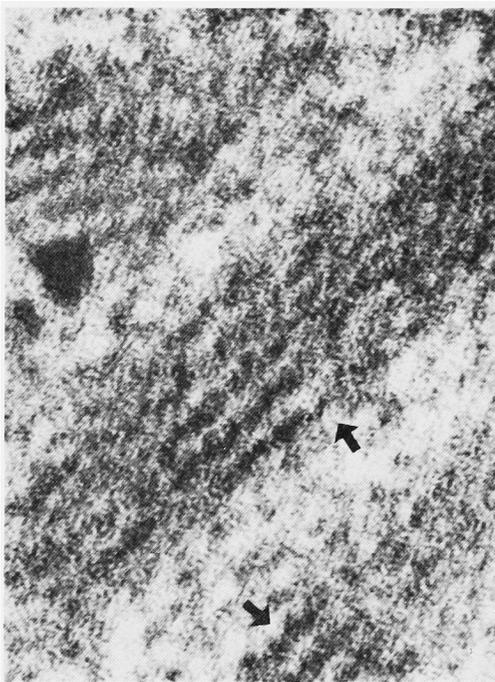


Fig. 22. High power view of a longitudinal section through the subunits forming cytoplasmic inclusion bodies. Each subunit (arrows) contains several parallel arrays of electron dense structures consisting of aggregations of curved or coiled canaliculi embedded in opaque granules. ($\times 190,000$)

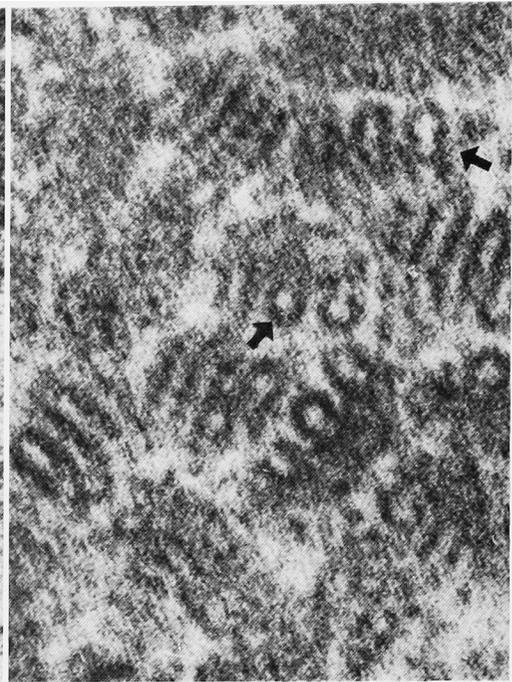


Fig. 23. High power view of cross section through the subunits forming cytoplasmic inclusion bodies. In each subunit (arrows), groups of arrays are arranged in loop-or ring-shaped configurations. ($\times 220,000$)

Sohval⁵⁰⁾ (1954) は、精巣の発育不全そのものと下降不全との関係を主張した。小児停留精巣において、HCG が精巣の下降をきたしうる事が Schapiro⁵¹⁾ (1931) の報告以来知られており、以後さまざまな成績が報告され、精巣下降不全は胎生期の HCG 刺激不全による可能性も示唆された。しかし、この仮説は HCG 治療の成果に基づくもので、十分な科学的根拠は得られていなかった。ところが、Hadziselimovic⁵²⁾ (1977) が妊娠マウスにエストロゲンを投与することにより、両側および片側の精巣の下降不全を示す仔マウスを作ることに成功し、胎生期における視床下部一下垂体-精巣系の異常に基づく HCG 刺激不全、すなわち間細胞の低刺激状態が、精巣下降不全の原因であろうと述べている。

また、停留精巣における間細胞の形態的变化の報告もきわめて少なく、近年まで形態的に異常を認めないとされていた。間細胞はセルトリ細胞と並んで、精巣において内分泌的機能を営む重要な構成成分であり、成熟型間細胞の形態的变化は、内分泌学的な変化を表現するものと考えられる。停留精巣患者では、一般に

二次性徴が正常であることより、従来内分泌学的には異常を認めないとされていた^{11,13,14)}。Mancini¹²⁾、落合⁵³⁾ (1965)、Sengoku⁵⁴⁾ (1967) らも、組織化学的検索にて、停留精巣間細胞のさまざまな酵素活性は、正常との間に差を認めないと述べている。しかし、近年 radioimmunoassay、その他の検索法の進歩にともない、本症におけるホルモン動態の異常が報告されるようになってきた。動物での実験停留精巣では、アンドロゲン合成の低下が示され、Clegg⁵⁵⁾ (1960) らは、精巣重量とクエン酸量をアンドロゲンレベルの指標として、アンドロゲン減少を認めた。Eik-Nes⁵⁶⁾ (1966) は犬で、精巣の静脈血中テストステロン濃度は停留側では対側より低下していることを示した。さらに、直接ステロイド合成に関与する酵素活性に関しても、その低下が報告されている^{57,58)}。以上のごとく、停留精巣では間細胞のアンドロゲン合成低下が示唆されるが、これらは一度下降した精巣を実験的に停留させたものであり、先天的で胎生期からの因子も強く考えられているヒト停留精巣とは同一視はできない。ヒト停留精巣での報告はきわめて少ないが、



Fig. 24. A portion of a Leydig's cell from the undescended testis of a 5-year-old cryptorchid patient, treated preoperatively by HCG. The cytoplasm is provided with abundant elements of smooth endoplasmic reticulum. ($\times 22,000$)

Raboch¹⁶⁾ は両側患者における血清テストステロン値の低下を報告しており、公平¹⁸⁾は小児から成人のヒト停留精巣患者の精巣生検材料を用い、精巣組織中のアンドロゲン合成能を検索し、間細胞機能を内分泌学的に調べた。彼らは0～4歳では停留側と対側陰嚢内精巣とに差はなく、5歳以後に差が出現し、以後アンドロゲン合成は停留側において対側精巣に比べ低下し、その低下は成人にいたるまで存在し、成人ではあきらかに停留側での著明な合成低下がみられると報告した。しかも、彼ら是对側陰嚢内精巣でも、思春期前ですら正常精巣よりアンドロゲン合成は減少し、成人ではその傾向があきらかであることを示している。また、血中テストステロンと性腺刺激ホルモンの動態についても若干の報告がある。前述のごとく、生後3カ月の血中テストステロンの上昇はForest³⁷⁾により示されているが、Gendrel⁵⁹⁾(1978)は生後10日から89日の両側、片側停留精巣患者における生後テストステロンの上昇が、正常コントロールに比べ低いことを示し、また、Job¹⁷⁾は思春期前患者(両側、片側)で、LH-RHに対するLH分泌の低下を認め、小児停留精巣

患者におけるLH分泌の下垂体予備能の低下を示し、さらに血清LHの低下も報告した^{17,60)}。思春期以後については、テストステロン上昇の遅れと、血清LH、FSHの高値が報告されている⁶¹⁻⁶³⁾。したがって、以上の今までの内分泌学的な報告を総括すると、(1)出生直後、小児期、思春期、思春期後を通じての停留精巣のアンドロゲン合成の低下、(2)思春期の血中テストステロン上昇発来が遅延、(3)両側停留精巣患者における思春期後の血中テストステロン値の低下、(4)対側陰嚢内精巣におけるアンドロゲン合成の低下、(5)小児期における血清LHの低値、および下垂体LH分泌予備能の減少、(6)思春期後の血清LH、FSHの上昇傾向などが挙げられる。

われわれの間細胞の形態学的観察では、前駆細胞は小児期全期を通じて存在し、形態的に特徴的な変化は認めがたかったが、精巣におけるアンドロゲン合成を形態的に反映すると思われる成熟型間細胞において、その出現や、形態的变化で、年齢により特徴的な変化がみられた。すなわち、4歳以下のみならず、5～10歳でも、成熟型間細胞は光顕、電顕上ほとんど認めら

れなかったが、術前 HCG を投与した患児の精巣では、滑面小胞体の発達した成熟型間細胞の出現をみたしたが、思春期前、とくに5~10歳における成熟型間細胞の減少は、停留精巣における間細胞の低刺激状態を示すものと考えられ、小児期における停留精巣のアンドロゲン合成低下の報告と一致する。このような低刺激状態の原因は、形態学的研究のみではあきらかにできないが、HCG 刺激によって成熟型間細胞が増加しうることは、間細胞自身の異常というよりはむしろ、小児期における LH の低値や下垂体 LH 分泌予備能の低下などで示される性ホルモン動態の先天的異常が関与するのではないかと推測される。

思春期において成熟型間細胞が出現するものの、散見される程度で、前駆細胞が優位を占め、思春期後やっと成熟型間細胞が全体を占めるようになる。これらは、前駆細胞が分化して成熟型間細胞になることを間接的に裏づけるとともに、停留精巣患者における思春期の血中テストステロン上昇発来が遅延も形態的に裏づけるものと考えられる。他方、思春期後出現した成熟型間細胞にみられた形態的变化についてみると、滑面小胞体の減少や形態的異常、ゴルジ体の発達不良、ミトコンドリア減少傾向などは、間細胞の機能低下、とくにアンドロゲン合成低下を形態的に示すものである。したがって、思春期以後の停留精巣のアンドロゲン合成低下や、両側停留精巣患者での血清テストステロン値の低下は、このような成熟型間細胞の形態的变化、すなわち間細胞の退行性変化により説明しうるものと考えられる。他方、同様の变化が対側陰嚢内精巣では認めがたく、むしろ正常精巣の間細胞と同じ所見を呈したことは、停留側間細胞の形態的变化は、ホルモンなどの全身的因子の影響によるよりも、むしろ局所的な因子、たとえば高温環境などによるものと考えられ、すなわち2次的な変化であろうと考えている。以上より、停留精巣では思春期前、思春期以後ともに間細胞の機能低下が形態的に示唆され、従来の内分泌学的検索の報告と一致するものであるが、思春期前から思春期にかけては、間細胞機能障害はHCG 低刺激状態による一次的なものであり、思春期以後の障害は、この一次的因子に高温などの局所的な2次的因子も加わっていると考えられる。今回の観察では、小児期における対側陰嚢内精巣の検索は、将来の妊孕性に及ぼす影響を考慮し不十分であったが、成人例においては、対側陰嚢内精巣の間細胞には過形成以外形態学的に異常を認めず、公平ら¹⁸⁾の述べたごとく対側陰嚢内精巣のアンドロゲン合成低下の所見を得ることはできなかった。しかし、片側停留精巣患者では思春期後でも血中テ

ステロン値がほとんど正常範囲にあることを考えると、対側陰嚢内精巣間細胞が正常であることは不思議ではなく、また過形成であることから、むしろ代償性の機能亢進を示しているのかも知れない。

ついで、間細胞の細胞質にみられた特殊な封入体について、若干の考察を加えたい。間細胞において Reinke 晶体はよく知られた細胞質封入体であり、規則正しい結晶構造を示すが、その意義、生理的機能、また由来などについては未だ不明である。しかし、Fawcett²²⁾の報告以来、Reinke 晶体は思春期以後の活発な活動を営む正常間細胞中に広く認められ、正常な間細胞機能と関連したものとされている。他方、われわれがおもに退行性変化を示す間細胞中に認めた封入体は、Reinke 晶体とはあきらかに異なる微細構造を示している。畠山⁶⁴⁾ (1965)、Nelly⁶⁵⁾ (1977)らは無精子症の成人精巣間細胞中に、Smith⁶⁶⁾ (1967)はKlinefelter 症候群の精巣間細胞中に封入体を認め、われわれの観察したものに酷似している。しかし、われわれの知るかぎり、停留精巣におけるこれらの封入体についての報告はみられず、またその年齢との関係についても報告はみられない(Gotoh⁶⁷⁾ (1983))。われわれの観察では、これらの封入体は思春期後の症例においてのみみられた。Smith⁶⁶⁾はKlinefelter 症候群患者の精巣で、これらの封入体がアンドロゲン治療後に消失したと報告した。さらに、前述のごとき停留精巣患者におけるホルモン動態の異常などを考えると、この封入体と性ホルモン代謝との関係が示唆される。われわれの観察では、停留精巣では退行性変化を示す間細胞にしばしばみられたが、対側陰嚢内精巣や正常成人精巣ではきわめてまれにみられるのみであり、この封入体は Reinke 晶体と異なり、むしろ間細胞の機能不全を反映するものと考えている。

以上、停留精巣における間細胞の機能障害を形態的に述べたが、精巣内アンドロゲンと精子形成能とが密接な関連を有することは既知の事実であり^{19,20)}、精子形成能の維持には、精巣内に高濃度のアンドロゲンが必要である。したがって、停留精巣において、間細胞の機能障害に基づくアンドロゲン合成低下が、小児期から思春期以後の精細胞の分化や精子形成に対し、悪影響を及ぼすことは当然推測される。

精巣の停留位置による検討

今回の観察では、間細胞の形態学的変化、および過形成の程度に関し、停留位置による変化を認めえなかった。従来、停留精巣の病理組織学的研究においては、やはり年齢変化により追求したものがほとんどであり、あるいは停留位置による相異については記載のないも

のが大部分である。わずかに昼間⁶⁸⁾が、移動精巣に関し、それらの精巣でも組織学的に病的変化を認め、それらは停留精巣に比べ軽度であると述べているが、停留各位置による組織学的変化の差異については言及していない。われわれの研究では、検討した形態学的変化に関し、同年齢群において停留位置による著明な差異はみられなかった。しかし、年齢因子すなわち停留期間は、精巣に対する2次の因子としてきわめて重要なものであることは疑いのないところであり、年齢を除外し、停留位置のみで検討しても無意味であろうと思われる。したがって、停留位置による変化の検討においては同年齢においての比較検討が必要となる。しかし、われわれの研究でも、各年齢毎に精巣の位置による変化について詳細な結論を得るには、症例数がいまだ不十分であると思われ、今後の検討を要する。

間細胞の定量的評価と思春期後停留精巣における間細胞過形成

間細胞過形成は、精巣のさまざまな病的状態においてしばしば観察されており、たとえば、実験的にX線照射やビタミンE欠乏⁶⁹⁾、高温環境などにより障害を受けた精巣や、臨床的にも精索静脈瘤⁷⁰⁾、その他の病的精巣において観察されている。停留精巣でも、ラットにおける実験的停留精巣⁷¹⁾、また成人停留精巣患者において⁵⁰⁾しばしば言及されている。しかし、ほとんどの場合、生検標本観察時の主観的評価に基づいている。われわれが用いた方法は、1978年 Weissら⁷²⁾の報告したものに準じている。間細胞密度の定量的評価に関し、Surgent⁷³⁾(1948)は生検標本の任意の視野における間細胞数と精細管数の比を用いたが、これは簡潔な方法ではあるが、一般に障害精巣でみられる精細管の減少と間質の拡大の存在する場合は不正確となる。Heller⁷⁴⁾(1971)らは、間細胞数/セルトリ細胞比が正確な評価法となりうることを報告している。一般に、障害精巣でセルトリ細胞は比較的变化を受けがたい精巣成分であり、この方法は正確でありうると思われるが、他方セルトリ細胞のカウントが、その数や同定などにおいてむずかしく、また時間を要するため、臨床的応用には不適な面がある。われわれの方法では、間細胞は光顕上同定は容易であり、また標本全視野にわたって全精細管数を数えるため、精細管径の減少、間質拡大に影響されがたいと考えられる。

われわれの検討では、それぞれの指数は互いに有意な相関を示した。Weissら⁷²⁾は16例の精索静脈瘤患者について同様の検討をおこない、やはりそれぞれの指数の有意な相関を認め、間細胞塊数/精細管を臨床応用するにあたり、もっとも簡潔で正確な評価法である

と述べている。われわれの検討でも、正常コントロールを含め、各指数は有意に相関し、彼らの報告より良い相関を得ることができた。さらに、正確な評価法と思われる間細胞数/セルトリ細胞と間細胞数/精細管との相関係数は0.81 ($P < 0.01$)と高く、間細胞数/精細管と間細胞塊数/精細管との相関係数ときわめて近い値を示している。したがって、間細胞塊数/精細管は精巣の間細胞数の正確な定量的評価法となりうるものと考えられる。

停留精巣患者では、各指数とも、停留側のみならず対側陰嚢内精巣でも高値を示し、それらは正常成人精巣と較べるとすべて有意に高値であった。したがって、停留精巣患者では、停留側、対側陰嚢内精巣とも間細胞過形成が認められることを確認した。従来、停留精巣での間細胞過形成はしばしば指摘されていたが、対側陰嚢内精巣での過形成についての言及はなく興味深い。また、対側陰嚢内精巣と停留精巣を比較すると、すべての指数において、その平均値で対側陰嚢内精巣の方が高く、すなわち間細胞過形成が著明であることは興味深く、実際同一個体でみると5例中4例において、対側陰嚢内精巣での間細胞過形成が停留側より有意に著明であった。

以上より、思春期後停留精巣では間細胞過形成がみられることが判明したが、はたしてこれが間細胞の機能亢進状態を反映するものと考えられるであろうか。前述のごとく、思春期後停留精巣患者のホルモン動態は、血清LH、FSHの上昇傾向とテストステロンの低下傾向を示しており、また停留精巣におけるアンドロゲン合成障害も強く示唆され、したがって間細胞過形成が間細胞機能亢進状態を反映しているとは考えられない。稲葉⁷⁵⁾(1980)らは、ラット実験停留精巣における間細胞過形成とLH分泌の亢進を報告し、さらに下垂体除去ラットでは過形成は認められないと述べている。ゆえに、間細胞過形成は間細胞の一次的障害に基づく、LH上昇による代償性反応であろうと推定され、間細胞機能としてはむしろ低下状態にあるものと考えられる。

結 語

1. 2~37歳にわたる74例の片側および両側停留精巣患者について、手術時に、停留側および対側陰嚢内精巣の精巣生検をおこない、間細胞の光顕的観察をおこなった。なお、28例については電顕観察もおこなった。対照として、6例の正常成人精巣を用いた。また、5例の思春期以前の患者に対しては、術前にHCG投与をおこない、間細胞の変化を光顕、電顕的

に追求した。

2. 顕微鏡で、思春期前の停留精巣では成熟型間細胞はほとんど認められず、思春期においてもきわめて少なかった。しかし、思春期後では、間細胞は逆に過形成を示し、正常精巣に比べあきらかに増加していた。また、対側陰嚢内精巣でも過形成が認められた。

3. 思春期後でみられた間細胞の過形成を定量的に評価するため、正常成人精巣と思春期後停留精巣および対側陰嚢内精巣について、顕微鏡下で、標本全視野の精細管数、間細胞数、間細胞塊数、セルトリ細胞数を数え、間細胞数/精細管、間細胞塊数/精細管、間細胞数/間細胞塊および間細胞数/セルトリ細胞の各指数を算出した。

4. 各指数は、互いに統計的に有意な相関を示し、間細胞塊数/精細管がもっとも簡潔かつ正確な評価法となりうることを確認した。

5. 定量的評価でも、片側思春期後停留精巣患者では、正常成人精巣に比べ、停留側のみならず対側陰嚢内精巣でも間細胞の有意な増加が確認された。さらに、過形成は停留側より対側陰嚢内精巣の方が著明であった。

6. 正常成人精巣には、顕微鏡で、未熟な間細胞前駆細胞と成熟型間細胞が区別された。成熟型間細胞は、円形の核、良く発達したゴルジ体、ミトコンドリア、脂肪滴、色素顆粒などの豊富な細胞内小器官を有し、ときに細胞質に Reinke 晶体を認めた。とくに滑面小胞体は細胞質全体に密に発達し、間細胞の活発なアンドロゲン産生を反映するものと思われた。未熟な間細胞前駆細胞は、細胞内小器官の発達が乏しく、紡錘形で、毛細血管周囲にまれにみられた。

7 停留精巣においては、思春期前では、4歳以前のみならず5歳以後でも成熟型間細胞はほとんどみられず、前駆細胞のみであった。思春期では、成熟型間細胞が出現してくるがまだまだ少なく、前駆細胞が優位を占め、思春期後になって成熟型間細胞が数多く認められるようになった。

8. 術前 HCG を投与した患児の停留精巣では5歳でも成熟型間細胞が出現し、数個が塊を成して認められ、電顕的にも滑面小胞体の良好に発達した成熟型間細胞であることが確認された。

9. 思春期後の停留精巣は間細胞の過形成を示したが、個々の細胞には電顕上、さまざまな退行性変化が認められた。滑面小胞体の発達が不良となり、脂肪滴、ゴルジ体などの発達も悪く、形態的に間細胞の機能障害、とくにアンドロゲンの産生障害が疑われた。しかし、対側陰嚢内精巣の間細胞は、電顕上正常であった。

10. 思春期後の停留精巣の、とくに退行変化を示した

間細胞の細胞質に、Reinke 晶体とはあきらかに異なる特殊な封入体を認めた。これは、Reinke 晶体と異なり、間細胞の病的状態を反映するものと考えられた。

なお、本論文の要旨は、第27回日本不妊学会総会(1982年11月17日)において発表した。

文 献

- 1) Scorer CG: The descent of the testis. Arch Dis Childh 39: 605~609, 1964
- 2) Michelson L. Studies of male fertility. Bilateral lesion of the genital organs, simulating unilateral involvement. Fertil Steril 3: 316~323, 1952
- 3) Nicole R and Spindler B: Prognosis as to fertility following operations for cryptorchidism in children. Das Hormon 25: 6, 1964
- 4) Hellinga G Fertility after hormonal or surgical treatment from bilateral cryptorchidism. Symposium Int Fertil Ass 25: 4, 1964
- 5) Thompson WO and Heckel NJ: Undescended testes; present status of glandular treatment. J Amer Med Assoc 112: 397~403, 1939
- 6) 高安久雄・熊本悦明・広瀬欽次郎: 停留辜丸に対する HCG 療法の再検討. 特に HCG の身体におよぼす影響について. 日泌尿会誌 59: 619~631, 1966
- 7) Charny CW and Wolgin W: The management of cryptorchidism. Surgery 102: 177, 1956
- 8) Hansen TS: Fertility in operatively treated and untreated cryptorchidism. Proc Roy Soc Med 42: 645, 1949
- 9) Madersbacher H, Kövesdi S and Frick J Zur Fertilität beim einseitigen kryptorchidismus. Der Urologie A 11: 210~212, 1972
- 10) 奥山明彦・園田孝夫・板谷宏彬・水谷修太郎: 辜丸間質機能の検討. 第7報, 両側停留辜丸術後における HMG, HCG 剤の投与について. 日泌尿会誌 73: 169~176, 1982
- 11) Daniel DF: Abnormal sexual development. p 146, Saunders Co., Philadelphia, London, Toront, 1969
- 12) Mancini, RE, Rosemberg E and Cullen M: Cryptorchid and scrotal human testes. [

- Cytological, cytochemical and quantitative studies. *J Clin Endocr* 25: 927~941, 1964
- 13) Willkins L: The diagnosis and treatment of endocrine disorder at childhood and adolescence. p 566, C. C. Thomas, Co., London, 1955
- 14) Williams RH: Textbook of endocrinology, 5th ed, p 357, W. B. Saunders, Co., Philadelphia, London, Toront, 1974
- 15) Engberg H: Investigation of the endocrine function of the testicle in cryptorchidism. *Proc roy soc Med* 42: 652~655, 1969
- 16) Raboch J and Starka L: Plasmatic testosterone in bilateral cryptorchids in adult age. *Andrologie* 4: 107~112, 1972
- 17) Job C, Garnier PE and Chaussain JE: Effect of synthetic lutenizing hormone-releasing hormone on the release of gonadotrophins in hypophysogonadal disorders of children and adolescents. IV, Undescended testis. *J Pediat* 84: 371~374, 1974
- 18) 公平昭男：停留睾丸の内分泌学的研究. *日泌尿会誌* 67: 785~821, 1976
- 19) Steinberger E: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol Rev* 51: 1~22, 1971
- 20) Hansson V: FSH stimulation of testicular androgen binding protein. *Nature New Biol* 246: 56~58, 1973
- 21) Charny CW and Meranze DR: Testicular biopsy. Further studies in male infertility. *Surg Gynec Obst* 74: 836~842, 1942
- 22) Johnsen SG: Testicular biopsy score count. A method for registration of spermatogenesis in human testes. Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1: 2~25, 1970
- 23) Fawcett DW and Burgos MH: Studies on the fine structure of mammalian testes. II; The human interstitial tissue. *Amer J Anat* 107: 245~269, 1960
- 24) Hooker W Ch: The intertubular tissue of the testis; In *Testis I* (eds. Johnson, A. D., Gomes, W. R. and Vandemark, N. L.), p 488, New York, London, Academic press, 1970
- 25) Pelliniemi L and Niemi M: Fine structure of the human fetal testis. I; The interstitial tissue. *Z Zellforsch* 99: 507~522, 1969
- 26) Gondos B and Hobel CJ: Ultrastructure of germ cell development in the human fetal testis. *Z Zellforsch* 119: 1~20, 1971
- 27) Holstein AF, Wartenberg H and Vossmeier J: Zur Cytologie der pränatalen Gonadentwicklung beim Menschen. *Z Anat Entwickl Gesch* 135: 43~66, 1971
- 28) Albert A, Underdahl LO, Greene LF and Lorenz N: Male hypogonadism. I; The normal testis. *Mayo Clin Proc* 28: 409~422, 1953
- 29) Sniffen RC: The normal testis. *Arch Path* 50: 259~284, 1950
- 30) Mancini RE, Vilar O, Lavieri JC, Andrada JA and Heinrich JJ: Development of Leydig cells in the normal human testis; A cytological, cytochemical and quantitative studies. *Amer J Anat* 112: 203~214, 1963
- 31) Hayashi H and Harrison RG: The development of the interstitial tissue of the human testis. *Fertil Steril* 22: 351~355, 1971
- 32) Hadziselimovic F: Cryptorchidism. Ultrastructure of normal and cryptorchid testis development. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 53: 1~71, 1977
- 33) Charny Ch W, Conston AS and Meranze DR: Development of the testis. *Fertil Steril* 3: 461~479, 1952
- 34) Williams RG: Studies of living interstitial cells and pieces of seminiferous tubules in autogenous grafts of testis. *Am J Anat* 86: 343~365, 1950
- 35) Christesen AK and Fawcett DW: The normal fine structure of testicular interstitial cells in guinea pigs. *J Biophys Biochem Cytol* 9: 653~670, 1961
- 36) Pelliniemi LJ, Dym M, Crigler JF, Retic AB and Fawcett DW: Development of Leydig cells in human fetuses and in patients with androgen insensitivity. Testicular development, structure, and function. edited by A. Steinberger and E. Steinberger. Raven Press, New York, Co., 49~54, 1980
- 37) Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM

- and Bertrand J: Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. I; Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* **53**: 819~828, 1974
- 38) Winter JSD, Faiman C, Hobson WC, Prasad AV and Reyes FI: Pituitary-gonadal relations in infancy. I; Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocr Metab* **40**: 545~551, 1975
- 39) 和久正良: 停留 辜丸の研究. 日泌尿会誌 **48**: 149~186, 1957
- 40) Heller CG and Leach DR: Quantification of Leydig cells and measurement of Leydig cell size following administration of human chorionic gonadotrophin to normal men. *J Reprod Fert* **25**: 185~192, 1971
- 41) Childs GV, Hon C, Russel LR and Gardner PJ: Subcellular localization of gonadotrophins and testosterone in the developing fetal rat testis. *J Histochem Cytochem* **26**: 545~564, 1978
- 42) Huhtaniemi IT, Korenbrot CC and Jaffe RB: HCG binding and stimulation of testosterone biosynthesis in the human fetal testis. *J Clin Endocr Metab* **44**: 963~967, 1977
- 43) Yamada E: Some observations on the fine structure of the interstitial cell in the human testis as revealed by electron microscopy. *Gumma Sympos Endocr* **2**: 1~17, 1965
- 44) De Kretser DM: The fine structure of the testicular interstitial cells in men of normal androgenic status. *Z Zellforsch* **80**: 594~609, 1967
- 45) Murakami M and Tonutti E: Submikroskopische Veränderungen der Leydig'schen Zwischenzellen des Rattenhodens nach Behandlung mit Östrogenen und nach Goradotropin zufuhr. *Endokrinologie* **50**: 231~250, 1966
- 46) Wilke G and Schuchardt E. Elektronen mikroskopische Untersuchungen der Hodenzwischenzellen von normalen und hypophysektomierten Ratten. 4. Int. Kongr. F. Elektronenmikroskopie., Berlin, 1958, S. 388~392, Berlin, Springer, 1960
- 47) 村上正浩・合原正二・吉田豊茂・重松 俊: 1例の成人男子精巢 Leydig 間細胞腫についての電子顕微鏡的観察. 久留米 医学会雑誌 **30**: 309~330, 1967
- 48) Enders AC: Observations on the fine structure of lutein cells. *J Cell Biol* **12**: 101~113, 1962
- 49) Shikita M and Tamaoki B: Testosterone formation by subcellular particles of rat testis. *Endocrinology* **76**: 563~569, 1965
- 50) Sohval AR: Histopathology of cryptorchidism. A study based upon the comparative histology of retained and scrotal testis from birth to maturity. *Amer J Med* **16**: 346~362, 1954
- 51) Schapiro B: Ist der Kryptorchidismus chirurgisch oder hormonell zu behandeln? *Dtsch med Wschr* **38**: 38~39, 1911
- 52) Hadziselimovic F and Girard J: Pathogenesis of cryptorchidism. *Hormone Res* **8**: 76~83, 1977
- 53) 落合京一郎: 男子性腺の生理と病理. 日泌尿会誌 **56**: 923~934, 1965
- 54) Sengoku K: Histochemical studies on the human testis, especially on the interstitial cells of Leydig. *Bull. Tokyo Med Dent Univ* **14**: 51~78, 1967
- 55) Clegg FJ: Some effects of artificial cryptorchidism on the accessory reproductive organs of the rat. *J Endocr* **20**: 210~219, 1960
- 56) Eik-Nes KB: Secretion of testosterone by the ectopic and the cryptorchid testis in the same dogs. *Can J Physiol Pharmacol* **44**: 629, 1966
- 57) Korman M, Härkönen M and Kontinen E: Effect of experimental cryptorchidism on the histochemically demonstrable dehydrogenases of the rat testis. *Endocrinology* **74**: 44~51, 1964
- 58) Llauro JG and Dominguez OV: Effect of cryptorchidism on testicular enzymes involved in androgen biosynthesis. *Endocrinology* **72**: 292~295, 1963
- 59) Gendrel D, Job JC and Roger M: Reduced post-natal rise of testosterone in plasma of

- cryptorchid infants. *Acta Endocr* **89**: 372~378, 1978
- 60) Job JC, Gendrel D, Safar A, Roger M and Chaussain JL: Pituitary LH and FSH and testosterone secretion in infants with undescended testis. *Acta Endocr* **85**: 644~649, 1977
- 61) Atkinson PM, Epstein MT and Rippon AE: plasma gonadotropins and androgens in surgically treated cryptorchid patients. *J Pediatr Surg* **10**: 27~33, 1975
- 62) Lipschutz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS and Snyder PJ: Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. *New Eng J Med* **295**: 15~23, 1976
- 63) Waaler PE: Endocrinological studies in undescended testis. *Acta Pediatr Scand* **65**: 559~564, 1976
- 64) Hatakeyama S: A study on the interstitial cells of the human testis, especially on their fine structural pathology. *Acta Path Jap* **15**: 155~197, 1965
- 65) Nelly L, Zvi P and Shmuel S: Fine structure of Sertoli and Leydig cells in azoospermic human testis. *Arch Pathol Lab Med* **101**: 442~445, 1977
- 66) Smith BD, Leeson CR and Bunge RG: Microscopic appearance of the testis in Klinefelter's syndrome before and after suppression of gonadotrophin production with testosterone. *Invest Urol* **5**: 58~72, 1967
- 67) Gotoh M, Miyake K, Mitsuya H, Yamada K and Hoshino T Cytoplasmic inclusion bodies in Leydig cells from the testis of postpubertal cryptorchid patients. *Int J Androl* **6**: 221~228, 1983
- 68) 昼間 哲：停留睪丸の臨床病理学的研究，特にその成因に関する考察. *日泌尿会誌* **50**: 679~705, 1959
- 69) Blundon KE, Russi S and Bunts RL. Interstitial cell hyperplasia or adenoma. *J Urol* **70**: 759~767, 1953
- 70) Dubin L and Hotchkiss RS: Testis biopsy in subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* **20**: 50~57, 1969
- 71) Leeson TS and Leeson CR: Experimental cryptorchidism in the rat; a light and electron microscopic study. *Invest Urol* **8**: 127~144, 1970
- 72) Weiss DB, Rodriguez-Rigau L, Smith KD, Chowdhury A and Steinberger E: Quantification of Leydig cells in testicular biopsies of oligospermic men with varicocele. *Fertil Steril* **30**: 305~311, 1978
- 73) Sargent JW and McDonald JR: A method for the quantitative estimate of Leydig cells in the human testis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* **3**: 249~254, 1948
- 74) Heller CG, Lalli MF, Pearson JE and Leach DR: A method for the quantification of Leydig cells in man. *J Reprod Fertil* **25**: 177~184, 1971
- 75) 稲葉善雄：ラットの実験的停留睪丸における下垂体性腺系の機能について. *日本不妊学会雑誌* **25**: 101~112, 1980

(1983年10月18日迅速掲載受付)