

停留精巢の研究

第2報：停留精巢における精細管壁の形態学的観察

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

II. LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE SEMINIFEROUS TUBULAR WALL 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)

Morphological changes in the wall of the seminiferous tubules in the cryptorchid testes were studied using light and electron microscopy. Seventy four unilateral and bilateral cryptorchids (aged 2 to 37 years) were selected, and biopsied specimens were stained with H-E, Azan and Weigert for light microscopic observation. Twenty eight of these specimens were also examined by electron microscopy.

In the undescended testes, light microscopy showed irregularity and thickening of the wall (tunica propria), and the thickened wall strongly reacted to the Azan stain. This thickening of the tunica propria was observed to begin at puberty, but was not found in the contralateral scrotal testes of the cryptorchids or in the normal testes. The wall of the normal adult testes was well stained by the Weigert stain, suggesting the presence of elastin. In the undescended testes, however, the wall was not stained in prepubertal or pubertal patients, and even after puberty the wall was stained much less than that in the contralateral scrotal testes and the normal controls. On electron microscopic observation, various ultrastructural changes were noticed in each component of the tubular wall; basement membrane, fibrous layer and cellular layer. In the undescended testes, the lamina densa of the basement membrane consisted of one layer with a serrated outer margin throughout the pre-pubertal and pubertal periods, while after puberty the lamina densa underwent marked multiple lamella formation and increased in thickness. In the fibrous layer, collagen fibers were highly increased, followed by thickening of that layer, which was responsible for the thickening of the tunica propria. This thickening of the fibrous layer was already noticed in the undescended testes of 5-year-old cryptorchids. The development of myoid cells in the cellular layer during puberty was observed to be delayed.

The morphological changes occurring in the seminiferous tubular wall of the cryptorchid testes were believed to be related to the impaired spermatogenesis often found in cryptorchidism.

Key words: Human, Cryptorchidism, Seminiferous tubular wall

緒 言

ヒト精巣の精細管壁は、基底膜と精細管壁固有層より成り、さらに固有層は膠原線維層と細胞層に分けられる。精細管壁の機能については、支持機能のほかに、収縮能、blood-testis barrier への関与、さらにホルモンその他の栄養物質の拡散、能動移送による運搬などが挙げられているが¹⁻⁷⁾、その詳細についてはいまだ不明の点も少なくない。従来、精巣の造精機能障害に関しては、直接精子形成に関与する精細管上皮細胞を中心に研究が進められることが多かった。しかし、精細管上皮細胞の正常な分化、機能には、精細管壁や精巣間質が重要な役割を果たしていることは当然であり、近年、精細管上皮細胞以外の精巣成分の変化に関心がもたれるようになった。実際、さまざまな病的状態における精細管壁の変化が報告され^{3,8-10)}、三宅¹¹⁾ (1982) らは、特発性男子不妊症における精細管壁の形態学的変化を検討し、その造精機能障害との関連を示唆しているが、精細管壁の変化と造精機能障害との詳細な関連についてはいまだ不明といわざるをえない。

われわれは、第1報において、停留精巣における間細胞の変化を形態学的に観察し、停留精巣の病態や、造精機能障害への関与について検討を加えたが、今回は停留精巣における精細管壁の変化に注目し、興味ある知見を得たので報告する。

対 象 と 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、第1報 Table 1参照)。

精巣組織は、手術時、Charny¹²⁾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に移した。全症例の精巣生検標本を光顕観察に供し、その中、2～30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精巣については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歳である)。正常コントロールとして、6例の成人精巣より、精管結紮術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、Azan-Mallory および Weigert (Kratsay 変法) 染色をおこない、鏡検した。

電顕標本作製

生検後、ただちに試料を0.15 M カコシル酸緩衝液にて pH 7.2 に緩衝した3%グルタルアルデヒド溶液に移し、4℃にて2時間前固定した。前固定後、引き続き0.1 M リン酸緩衝液にて pH 7.2 に緩衝した2%オスミウム酸液中で、4℃で2時間、後固定した後、エタノール系列にて脱水、エポン包埋をおこなった。LKB 超ミクロトームにて銀灰色の超薄切片を作製、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て、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にて染色し、電顕観察の参考とした。

結 果

光 顕

正常成人精巣の精細管壁の走行は平滑であり、外層には数層の線維芽細胞様の細胞が同心円状に配列している (Fig. 1)。以前、光顕上観察される精細管壁が基底膜と呼称された時期もあったが、現在では、これは、後述するごとく、本来の基底膜と線維層を含めた固有層とを合わせたものであると理解されている。

他方、停留精巣では正常成人精巣と異なり、つぎに述べるごとく変化が認められた。精細管壁に認められるもっとも特徴的な光顕上の変化は、壁の肥厚と不整蛇行である。思春期前の症例では、壁は平滑で、肥厚も認められないが (Fig. 2)、思春期以後の症例で、壁の凹凸不整とあきらかな肥厚を認めるようになる (Fig. 3)。各症例において、精細管壁 (基底膜、線維層および細胞層を含む) の厚さを検鏡下で計測すると、上述の傾向は一層あきらかとなる (Fig. 9)。計測はマイクロメーターを用い、光顕にて400倍で検鏡し、精細管のできる限り完全な横断面と思われる部で計測し、10個の精細管についての平均を求めた。それによると、思春期以後、急激に精細管壁が肥厚し、他方、片側停留精巣患者の対側陰嚢内精巣、および正常成人精巣では肥厚の認められないことがわかる。肥厚した壁は、HE 染色では均一に淡染するが、Azan 染色では強染し、結合組織の増加を疑わせ、思春期以後、とくに成人例では、肥厚した壁は不規則に蛇行するようになり、ところどころ、精細管内に陥入するのが認められた (Fig. 4)。

Weigert 弾性線維染色で、正常成人精巣では、精細

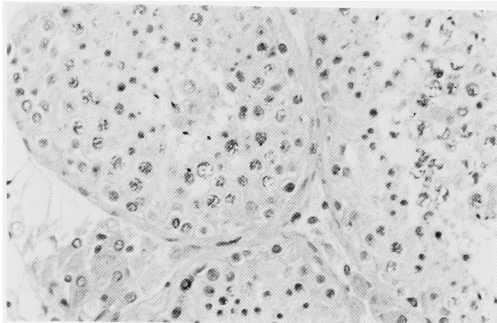


Fig. 1. The testis of a 33-year-old normal adult (H-E stain)

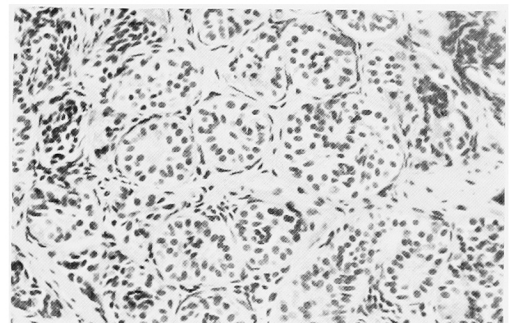


Fig. 2. The undescended testis of a pre-pubertal cryptorchid patient (7-year-old, H-E stain)

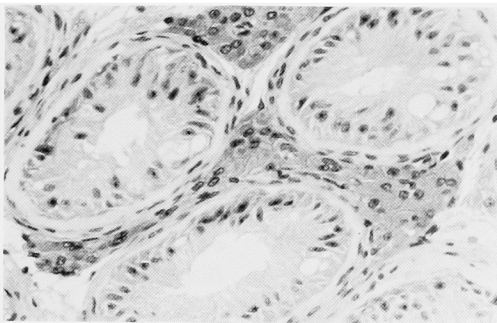


Fig. 3. The undescended testis of a post-pubertal cryptorchid patient (32-year-old, H-E stain)

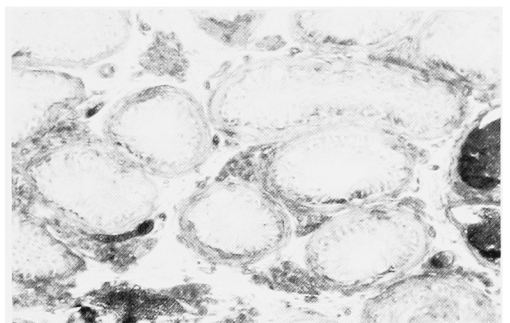


Fig. 4. The undescended testis of a post-pubertal cryptorchid patient (32-year-old, Azan stain)

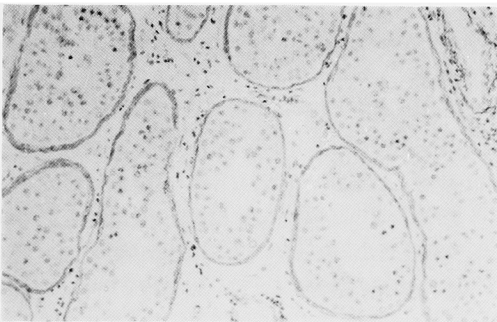


Fig. 5. The testis of a 27-year-old normal adult (Weigert stain)

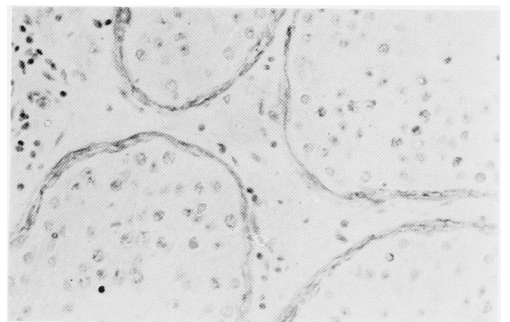


Fig. 6. High magnification of Fig. 5

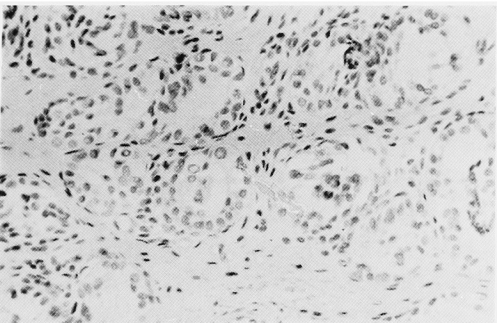


Fig. 7. The undescended testis of a pre-pubertal cryptorchid patient (8-year-old, Weigert stain)

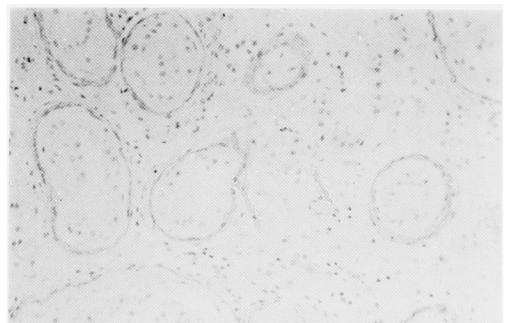


Fig. 8. The undescended testis of a post-pubertal cryptorchid patient (32-year-old, Weigert stain)

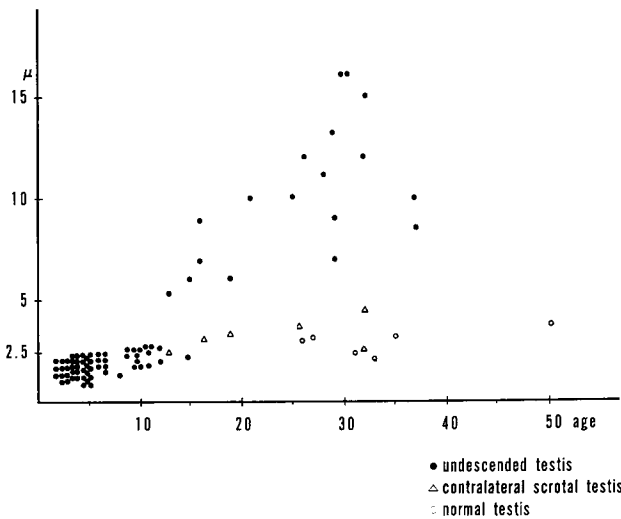


Fig. 9. Thickness of Tunica Propria on Light-microscopic Observation

管壁固有層全周にわたり、線維が黒褐色に染色された (Fig. 5). 50歳の正常成人精巣では、他の5例に比べ染色された線維の層が厚く、また染色性もやや強い傾向がみられた。強拡大でみると、線維は数本並んで精細管周囲を同心円状に走るが、基底膜のすぐ外側ではなく、線維層外縁から細胞層にかけて認められた (Fig. 6)。他方、停留精巣においては、16歳以前ではまったく染色されず (Fig. 7)、その後、染色されるようになるが、成人の停留精巣でも、染色性は正常成人精巣に比べきわめて減弱していた (Fig. 8)。片側停留精巣患者の対側陰嚢内精巣においては、13歳でやはり染色されなかったが、16歳以後の症例では正常成人精巣に近い染色性で染色された。なお、対側陰嚢内精巣が正常に近く染色された16歳の片側停留精巣患者で、停留精巣が染色されない症例があり、停留精巣は難染色性であることがわかる。また、難染色性を示した思春期後の停留精巣においては、停留位置によるあきらかな差異は認められなかった。

電 顕

1. 正常成人精巣の精細管壁

一般にヒト精細管壁は、基底膜と固有層より成り、さらに固有層は、内層の線維層と、外層の細胞層より成る (Fig. 11)。

(A)基底膜

精祖細胞、セルトリ細胞の形質膜に接して精細管を囲む基底膜が観察される。基底膜は薄く、電子密度の低い無構造の内層 (lamina lucida) と、より厚く電子密度の高い均一構造を示す外層 (lamina densa) との2層に分けられる。走行は平滑で、顕著な凹凸不

整は示さない。成人では加齢により外層が多層化の傾向を示し、通常は2～3層であるが、ときに数層のものも認められる (Fig. 12)。また、しばしば、基底膜の一部が精細管基底部の細胞内へひだ状に陥入し、いわゆる infolding (knob) を形成している (Fig. 13)。infolding は、形状、大きさとも変化に富む。内層 (lamina lucida) の厚さはほぼ一定で、外層 (lamina densa) の厚さも部位により多少の変化はあるものの、同一個体ではほぼ一定で、 $0.2 \sim 0.3 \mu$ である。外層の最外縁はほぼ平滑であり、凹凸不整は認めがたい。

(B)固有層

固有層は、内層の線維層と外層の細胞層より成る。

a) 線維層：基底膜の外側に発達し、縦走あるいは輪走する膠原線維より成り、厚さは $1.5 \sim 2.5 \mu$ である。膠原線維の直径はほぼ均一で、他の組織でみられるものと同様、約 $640 \text{ \AA}$ の特徴的な横紋を示す。膠原線維の間には、直径約 15 nm の微細な線維 (microfibril) が不整に存在するが、それほど密ではない (Fig. 12, 13)。

b) 細胞層：線維層の外側に存在する3ないし数層の線維芽細胞様の細胞より成り、精細管周囲に同心円状に配列しており、その間隙には膠原線維が発達している。細胞は2種の異なる型に識別される。精細管に近い側に存在する細胞 (Fig. 14) は、長い細胞突起を精細管壁に平行方向に伸ばし、細胞質は狭い。核は長円形で、細胞の中央に存在し、核膜は不整で、ときに深い陥入を示す。細胞質は電子密度が比較的高く、ミトコンドリア、ゴルジ体、粗面小胞体、リボソーム顆粒などを含むが、滑面小胞体は少ない。細胞質の辺縁に

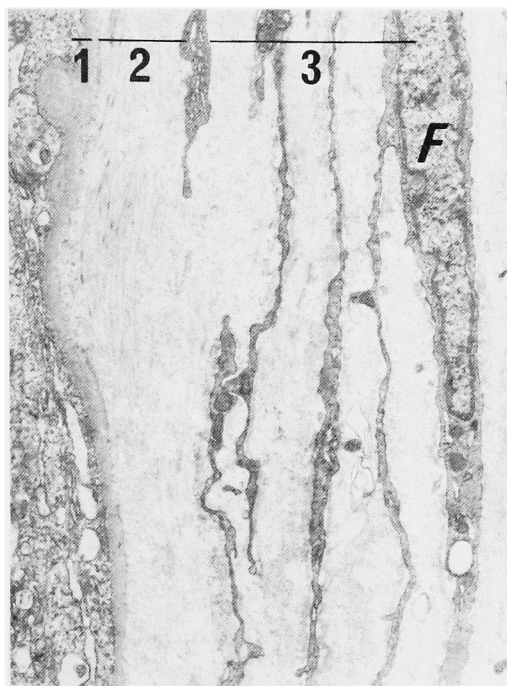


Fig. 11. Showing the tubular wall with basement membrane (1), fibrous layer (2), and cellular layer (3). (F): Fibroblast. (33-year-old normal adult, $\times 7,400$)

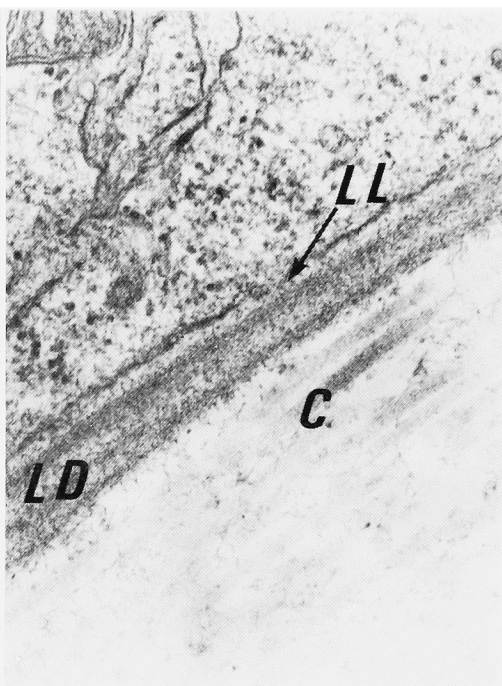


Fig. 12. Basement membrane; inner layer (lamina lucida, LL) and outer layer (lamina densa, LD), collagen fiber (C). (33-year-old normal adult, $\times 57,000$)

は micropinocytic vesicle が多数認められる。さらに特徴的な所見は、細胞質内でもにも辺縁に走る微細線維 (microfilament) である (Fig. 14)。この microfilament の存在から、この細胞は筋様細胞 (myoid cell) と呼ばれる。この細胞の周囲には、ときに基底膜に類似した膜がみられるが、連続しておらずところどころ断裂している。さらに、この細胞周囲では microfibril が集簇し、ときに細胞膜に接触するのがみられる。もうひとつの細胞は、いわゆる線維芽細胞である (Fig. 11)。この細胞もやはり精細管周囲に同心円状に配列し、細長い細胞質突起を出しているが、核は楕円形で、クロマチンは少ない。細胞内小器官は少なく、micropinocytic vesicle も少なく、microfilament も認められない。

われわれは、なお、線維層の外縁付近から細胞層の細胞間隙にかけて、低電子密度の不整な領域を認めた (Fig. 15)。この領域はさまざまな広さを有し、層状から斑状の不規則な形を示し、内部は無構造で線維様のものはみられないが、周囲には microfibril がこの領域をとり囲むように存在していた。

2. 停留精巣の精細管壁

停留精巣患者の停留精巣および対側陰嚢内精巣の精

細管壁では、次のごとき電頭上の形態的变化が観察された。

(A) 基底膜

(1) 多層化

小児期から思春期までは、内層 (lamina lucida) と外層 (lamina densa) の2層から成り、外層の多層化は認められない (Fig. 16, 19)。思春期後になると、外層の多層化が出現するようになる。他方、19歳の症例63では、多層化は不十分で、外層が一層のみのところもみられた。16歳の症例61, 62の停留精巣では多層化が認められたが、部分的にその多層化がきわめて亢進し、基底膜の著明な肥厚を示すところもみられた。しかし、症例62の対側陰嚢内精巣では、外層はほとんど2層で、正常精巣の基底膜外層を示した。成人症例では、すべて、外層は多層化し、層が10層以上にもおよび、基底膜の著明な肥厚として観察される (Fig. 17)。このように外層の著明な多層化を示す基底膜では、整然と平行して走らず、Fig. 18 のごとく、各層はきわめて不規則に入り組んだ形を呈する。しかし、成人症例でも対側陰嚢内精巣では、正常成人精巣と同様に2～3層で、著明に多層化することはない。

(2) 基底膜の肥厚



Fig. 13. Infolding of basement membrane (I). (27-year-old normal adult, $\times 18,000$)

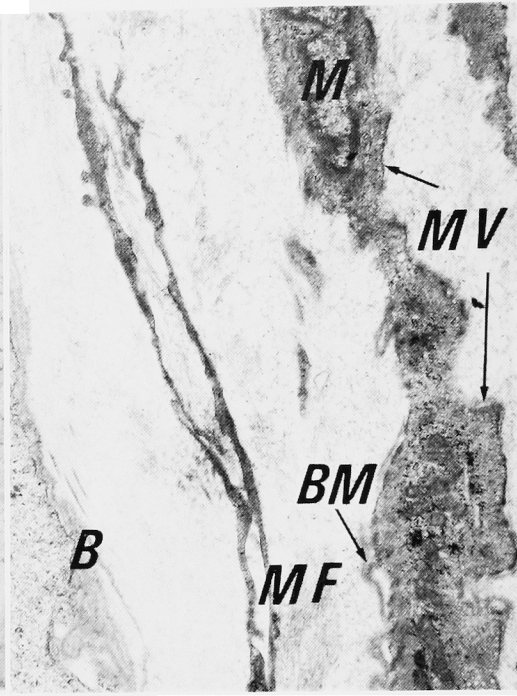


Fig. 14. Myoid cell (M), basement membrane-like material (BM), microfibrils (MF), micropinocytotic vesicles (MV, arrows) and basement membrane (B). (27-year-old normal adult, $\times 8,400$)

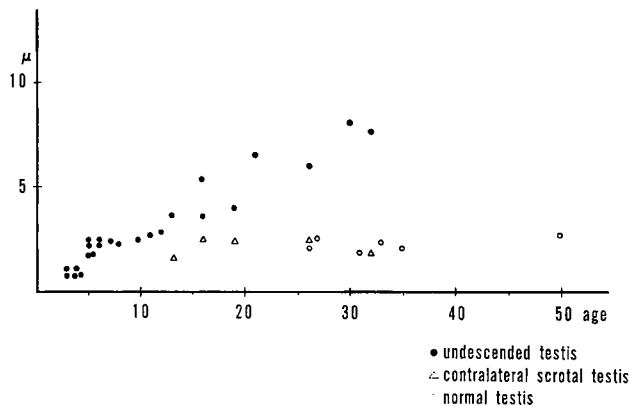


Fig. 10. Thickness of collagen fiber layer in tunica propria on electron-microscopic observation

内層 (lamina lucida) については、小児例でも成人例でも、ほとんど厚さに変化はなく、対側陰嚢内精巣、正常成人精巣とも差は認めがたい。外層 (lamina densa) は、思春期以前、思春期後期では、部分的に肥厚を示すこともあるが、総じて肥厚しない。しかし、成人症例では肥厚を示すようになり、 2μ におよぶ著

明なものもみられる (Fig. 17, 18)。他方、成人症例でも、対側陰嚢内精巣では肥厚はみられず、正常精巣や思春期以前の症例と差異を認めない。

(3) 鋸齒状変化

停留精巣では、基底膜外層の最外縁 (lamina reticularis とする) が不規則に、鋸齒状に凹凸を

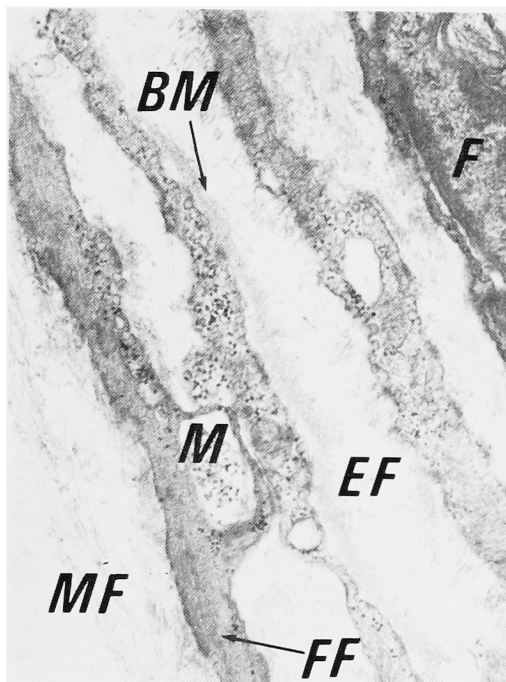


Fig. 15. Cellular layer of normal testis; microfibrils (MF), myoid cell (M), fine fibrils (FF), in the cytoplasm of myoid cell basement membrane-like material (BM), fibroblast (F) and electron-light homogenous area (Elastic fiber layer, EF). (33-year-old normal adult, $\times 22,000$)

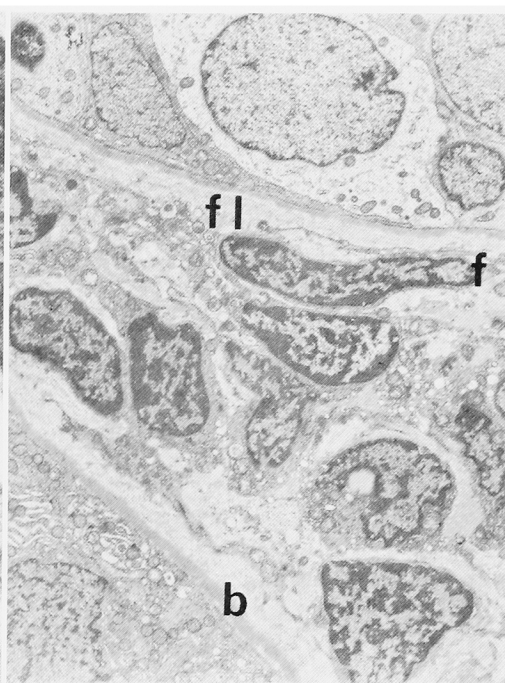


Fig. 16. Tubular wall of pre-pubertal undescended testis; basement membrane (b), fibrous layer (f1) and fibroblast (f). (5-year-old cryptorchid patient, $\times 3,700$)

示す像がみられる (Fig. 19). これは正常成人精巣では認められず、停留精巣でみられる。しかし、停留精巣でも、小児期から思春期以後、成人前の症例で、停留位置に関係なくみられるが、成人症例では不明となり、基底膜外層の最外縁は平滑になることが多い。いっぽう、対側陰嚢内精巣では認められない。

(4) 基底膜の不整、蛇行

8歳以後の停留精巣では、全例において、程度の差こそあれ、基底膜走行の不整、蛇行がみられ (Fig. 17)、年長者程著明になる傾向を示した。この変化もやはり、対側陰嚢内精巣では認められなかった。

(5) Infolding

Infolding は、大きさ、形状ともきわめて変化に富むが、これらは16歳前の症例ではまったく認められなかった。16歳以後の停留精巣で出現するようになるが、出現頻度や形態上、正常精巣や対側陰嚢内精巣との間に著明な差は見出しえなかった。

(B) 線維層

思春期以後の停留精巣では、線維層の膠原線維の増生が著明であり、線維の密度も増加し、その結果線維

層は著明に肥厚し (Fig. 20)、線維層だけでも6~8 μ におよぶものがみられた。5歳以前の停留精巣では、膠原線維は少なく、線維層もあきらかに薄い。5歳以後になると膠原線維密度はあきらかに急増する傾向がみられ、線維層の厚さも正常成人精巣に匹敵するものがしばしばみられた。

この停留精巣における膠原線維異常増生を、より客観的に評価するため、電顕3,000倍で観察し、可及的多数の精細管で、また多数の部位において、線維層の厚さを計測して平均を求めグラフを作製した (Fig. 10)。結果は電顕の視覚的観察結果と類似して、線維層は5歳頃より肥厚し始める傾向がみられた。

microfibril は、正常では線維層の膠原線維間に粗に存在するが、停留精巣においてもとくに差異は認めなかった。

対側陰嚢内精巣においては、線維層に関し、正常精巣と特に差異を認めず、層の厚さも正常と同程度であった。

(C) 細胞層

思春期前の停留側精巣では、前述のごとき形態的特



Fig. 17. Showing the thickening and irregularity of basement membrane (B) of post-pubertal undescended testis. (26-year-old cryptorchid patient, $\times 7,800$)



Fig. 18. Basement membrane of post-pubertal undescended testis, showing increase in thickness of lamina densa and complicated arrangement of each layer of lamina densa. (30-year-old cryptorchid patient, $\times 31,000$)

徴をもつ筋様細胞 (myoid cell) は認めがたく、細胞層に存在する細胞は線維芽細胞のみであった。すなわち、細胞層は思春期前は1～2層の線維芽細胞よりなる。この細胞は、筋様細胞特有の細胞質を平行に走る fine-filament も、細胞辺縁の micropinocytic vesicle も認められず、細胞質突起や細胞内小器官の発達もきわめて不良であった。正常成人精巣では、細胞が精細管に対し同心円状に配列するが、その配列も思春期前の停留精巣ではきわめて不規則で、精巣間質部との境界は不明瞭であった。この細胞の周囲では、基底膜様物質の発達も悪く、microfibril の集簇も認められなかった (Fig. 16)。しかし、細胞間隙の膠原線維は、5歳以後の停留精巣では線維層におけると同様に増加していた。停留精巣では、10歳時でも筋様細胞の出現は不明瞭であるが、細胞は2～3層に発達している。12歳以後になると、細胞は3～4層となり、細胞質を平行に走る fine-filament をもつ筋様細胞が出現する。また、細胞質突起も発達し、精細管を同心円状に囲むようになり、精巣間質部との境界も明瞭になってくる。細胞は思春期以前に比べ、より扁平になる

傾向がみられた。筋様細胞周囲に microfibril の集簇がみられるようになるが、細胞辺縁の micropinocytic vesicle の発達はまだ不良でほとんど認められなかった。16歳以後になると、精細管壁の成熟はより進み、筋様細胞も認められ、micropinocytic vesicle も出現し、基底膜様物質も認められる。しかし、いまだ micropinocytic vesicle は豊富とはいえず、発達も不良であった。

正常成人精巣で細胞層の細胞間隙に認められた、低電子密度の無構造領域は、この時期より認められるようになったが、膠原線維増生が著明であり、領域は正常成人精巣より縮小しているように思われた。とくに、成人停留精巣では、細胞間隙の膠原線維異常増生がきわめて著明なため、細胞辺縁が不規則に凹凸を示し、また細胞質突起がわん曲し、圧排される所見がみられた。このような症例では、低電子密度の無構造領域はほとんど消失し、大きな層あるいは領域としては認められなかった (Fig. 21)。

なお、停留精巣における以上のごとき光顕、電顕上の観察所見は、精巣停留位置によるあきらかな相異を

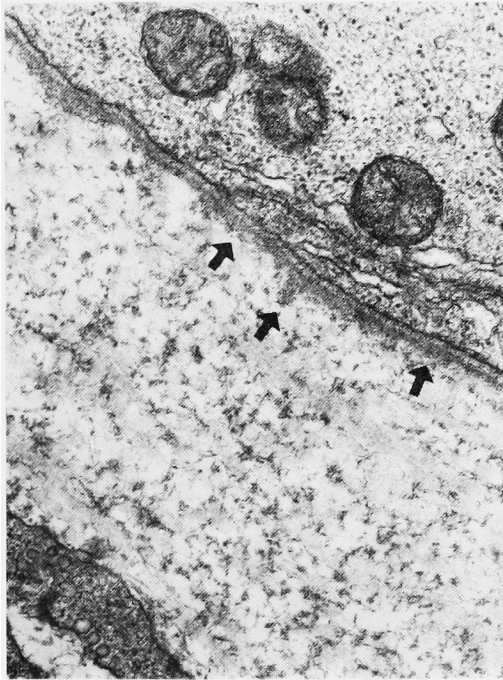


Fig. 19. Basement membrane of prepubertal undescended testis. The outer margin of lamina densa is apparently serrated (arrows). (8-year-old cryptorchid patient, $\times 25,000$)

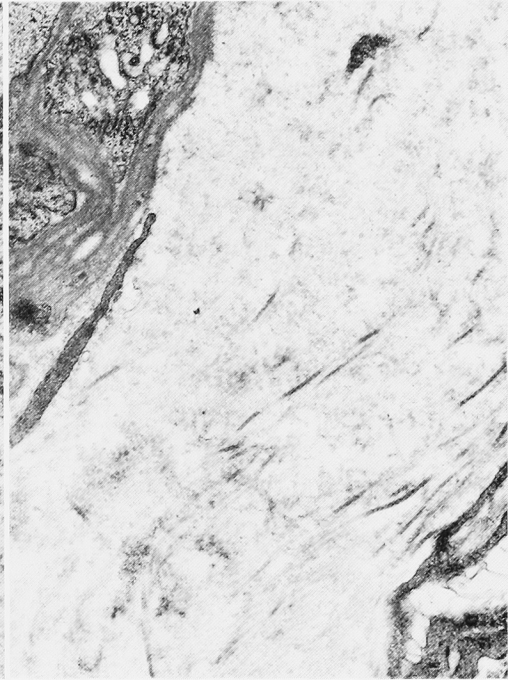


Fig. 20. Showing a marked increase of collagen fibers in the fibrous layer. (19-year-old cryptorchid patient, $\times 11,000$)

示さなかった。

考 察

精細管壁の機能

精巣の精細管壁は精細管支持機能のほかに、さまざまな重要な機能を有することが近年あきらかになってきている。精細管壁が、間質部から精細管上皮細胞へのホルモンや栄養物質の通過の調節に関与することは従来示唆されていたが、Setchell⁶⁾は、精細管壁にはそれぞれの物質に対する能動および受動的輸送機構の存在することを示した。また、Chakrabortyら⁷⁾は、形態学的に、精細管基底膜の infolding が物質の運搬に関与するものであらうと示唆している。Setchellら⁶⁾は、blood-testis barrier は精細管外にあると報告したが、Fawcett⁴⁾はこの barrier はセルトリ細胞間の特殊接合にあるといい、また Dyme & Fawcett⁵⁾は部分的な barrier が筋様細胞層にも存在するとしている。さらに精細管壁は収縮能を有し、ラットやイヌで周期的な精細管壁の収縮が確認されている¹³⁾。精細管壁の収縮に筋様細胞が関与することが近年あきらかにされ、この細胞はヒト精巣においても同定されて

いる^{2,3,13-16)}。

精細管上皮細胞や間質の間細胞が、その発達や機能において、ゴナドトロピンなどの性ホルモンにより調節されていることは知られているが、精細管壁もホルモンの影響を受け、基底膜や精細管壁の構築の成熟、筋様細胞の分化にもやはり、性ホルモンが関与しているという¹⁷⁻²⁰⁾。

正常精巣における精細管壁の微細構造とその発達

精細管上皮細胞の研究では、光顕および電顕的に従来多くの業績がみられるが、精細管壁に関する研究は少なく、形態学的にも機能的にもいまだ不明の点が少ない。

ヒト精細管壁の正常発達過程に関する電顕的研究もきわめて少ないが、Hadziselimovic¹⁷⁾ が小児期から思春期にいたる正常精巣における精細管壁の発達や形態的变化について報告している。すなわち、基底膜は内層 (lamina lucida) と外層 (lamina densa) より成るが、小児期では外層は一層で、基底膜の infolding 形成はみられず、線維層の膠原線維も比較的粗であり、細胞層には1～2層の線維芽細胞がみられるのみである。筋様細胞に特徴的な細胞質の fine-filament

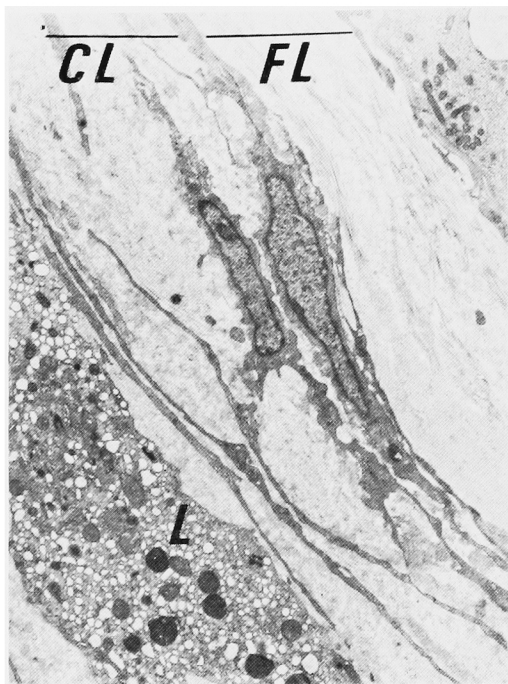


Fig. 21. Showing an increase of collagen fibers in the fibrous layer and cellular layer. Electron-light homogenous area (elastic fiber layer) are decreased in the outer part; fibrous layer (FL), cellular layer (CL) and Leydig's cell (L). (19-year-old cryptorchid patient, $\times 3,800$)

構造は認められない。その後、小児期から思春期にかけて線維層は徐々に広さを増し、細胞層の線維芽細胞も層数を増す。しかし、思春期までは基底膜の外層は多層化を示さず一層のままである。思春期になると、基底膜外層が多層化し始め、*infolding* も明瞭に認められるようになり、セルトリ細胞内、ときにセルトリ細胞間の接合部に突出してゆく。膠原線維も小児期に較べ密となり、細胞層では細胞が3～6層となり、筋様細胞が出現するようになるという。さらに、以上のような思春期における精細管壁の変化には、ゴナドトロピンが関与することを示唆しており、精細管壁も、精細管上皮細胞や間細胞と同様、ゴナドトロピンの影響下で思春期に成熟をとげるものと述べている。

成人における精細管壁の微細構造についての報告は散見されるが²¹⁾、われわれの観察した所見とほぼ共通していた。筋様細胞の形態的特徴は、細胞質の *fine-filament*、細胞辺縁の活発な *micropinocytic vesicle*、細胞周囲の基底膜様物質などであり、これらは平滑筋細胞の特徴と類似している。平滑筋細胞と比べ、細胞の形が扁平であること、また細胞周囲の基底膜様物質が連続せず部分的に存在することなど、多少

の形態的相異点はあるようであるが、しかし、多くの研究者により、筋様細胞は一般に *contractile element* と考えられている¹⁻³⁾。また、Straus & Kao²²⁾ (1968) は、免疫組織学的に、ヒトの筋様細胞の細胞質内 *fine-filament* は *actomyosin* であることを示している。以上のごとく、筋様細胞が精細管壁収縮に関与することは強く示唆されているが、Bustus-Obregon¹⁰⁾ は動脈壁の平滑筋細胞が、コラーゲン、エラスチン、平滑筋線維、基底膜様物質を産生する²³⁾ ように、精細管壁の筋様細胞もさまざまな精巢間質成分を産生する *multifunctional cell* であろうと述べている。Hadziselimovic¹⁷⁾ は、筋様細胞は思春期に性ホルモンの影響下で線維芽細胞より発達するものと示唆したが、実際 Hovatta¹⁹⁾ は、筋様細胞の分化はアンドロゲンのコントロール下にあり、*cyproterone acetate* がこの細胞の分化や機能を抑制するといひ、また Bustus-Obregon & Courrot²⁴⁾ (1974) は、下垂体除去ラットおよび *cyproterone acetate* 投与ラットでの、筋様細胞の線維芽細胞様細胞への退行を報告している。*microfibril* は、広くヒトや動物のさまざまな組織において、膠原線維や基底膜と関連して認め

られ²⁵⁾、ヒト精細管壁でも認められている²¹⁾。ヒト精巣では、結果で述べたごとく、線維層の膠原線維間や細胞層の細胞間に不規則に存在するが、とくに筋様細胞周囲では集簇して認められる。これらは、微細構造上、膠原線維や弾性線維と異なっているが、生化学的にもコラーゲン、エラスチンとは異なることが示されている²⁶⁻²⁸⁾。microfibrilの機能や意義についてはいまだあきらかにされていないが、Hermoら²¹⁾は、microfibrilと筋様細胞や弾性線維、また膠原線維との密接な位置的関係を指摘し、その機能のひとつは、筋様細胞同志、また筋様細胞と周囲結合組織間との繋留にあると述べている。

停留精巣における精細管壁の変化

精巣障害の病理組織学的研究は、従来おもに精細管上皮細胞の変化を中心にした業績が多い。近年、精細管壁の機能の重要性が指摘されるようになり、さまざまな病的精巣における精細管壁の研究がおこなわれるようになった。特発性男子不妊症における精細管壁の変化については、湯沢⁸⁾、三宅ら¹¹⁾の電顕的研究、および欄²⁹⁾(1980)らの組織化学的研究があり、彼らは精細管壁の変化を、これら疾患における造精機能障害の重要な因子と考えている。停留精巣において、不妊、妊娠性の低下が高頻度に見られることはよく知られているが、この病態生理においても、従来精細胞やセルトリ細胞についての研究が広くおこなわれ、精細管壁の変化については、いまだ十分に研究されていない。de la Balze³⁰⁾(1960)は、停留精巣で思春期以後出現する精細管壁の肥厚について言及し、精細管壁の厚いほど、精細管内の変化が著明で、精祖細胞の減少とセルトリ細胞の変化を認めると報告した。光顕上の壁肥厚は多くの研究者によって指摘されているが、われわれの観察と同様、ほとんど思春期以後に観察されるのみである³¹⁻³³⁾。

電顕上の観察では、精細管壁の肥厚はおもに膠原線維増生に基づく線維層の肥厚によることが確認されている。Leeson³²⁾(1966)、Francavilla⁹⁾(1979)らは、この線維増生は思春期以後に始まると述べているが、瀬口³⁴⁾(1973)らはすでに2歳の停留精巣で膠原線維の異常増生を認めたと述べ、かなりの差がみられる。われわれの観察では、5歳時、すでに膠原線維異常増生が進行しているものと考えている。したがって、光顕上は思春期以後に始まると思われた壁の肥厚も、すでに5歳以前より始まっていることになる。膠原線維の増生について、原因はまったく不明であるが、少なくとも停留精巣に特異的なものではなく、精巣のさまざまな病的状態において共通にみられる現象であり、

特発性男子不妊症などでも観察される。ラット実験停留精巣でもみられること、また成人対側陰嚢内精巣では認められなかったことより、この変化は精巣の停留による2次的なものと推測することもできる。

基底膜は、正常では思春期以後外層が多層化し、またinfolingも出現する。しかし、停留精巣ではこの多層化は遅れるようで、思春期後まで認められず、18歳でも多層化の不十分な症例がみられる。さらにinfolingの出現も遅れるようで、停留精巣では基底膜の成熟の遅延が考えられる。思春期以前の症例で認められた基底膜最外縁の鋸歯状変化については、基底膜外層がいまだ多層化していないもののみ認められることから、基底膜の未熟性を反映するものであろうと推測している。光顕上認められた壁の不整蛇行は、電顕でも基底膜の不整蛇行として確認されたが、これらは膠原線維の増生と相関しており、したがって線維異常増生が関与して起こっていることも否定できない。

筋様細胞は、停留精巣で思春期後に出現し、正常では思春期すでに出現していることを考えると、筋様細胞の分化も遅延していることが推定される。

ヒトの精細管壁の弾性線維についての報告はきわめて少ない。光顕でその存在が指摘され^{35,36)}、Sniffen³⁵⁾は、ヒトでは弾性線維は思春期に出現し、加齢とともに増加すると報告している。しかし、電顕観察では精細管壁に弾性線維は観察されないという報告が多く¹⁴⁻¹⁶⁾、電顕上、精細管壁弾性線維が証明されているのはマウスのみで³⁷⁾、ヒト精細管壁における弾性線維の存在は疑問視されていた。しかし、Hermoら²¹⁾はヒト精細管壁の電顕観察で、均一な低電子密度の不規則な領域に注目し、そこにVerhoff's iron hematoxylin染色にて染色される弾性線維が存在することを確認した。われわれも、電顕で認めた精細管壁の低電子密度の領域は、弾性線維を示すものであろうと考えている。この領域は小児期の患者では認めがたく、また、思春期以後の停留精巣でも、膠原線維の著明な増生にともない、領域の減少あるいは消失を認めた。従来、停留精巣における弾性線維に関してはほとんど報告がなく、わずかに和久ら³²⁾が光顕にて言及しているのみであるが、われわれの観察結果は停留精巣における弾性線維の推移を強く示唆している。そこでわれわれは、Weigert染色により、光顕的に停留精巣精細管壁の弾性線維の観察を試みたところ、思春期以前ではまったく染色されず、16歳以後染色されてきた。しかし、思春期後の患者でも停留精巣では、正常精巣や対側陰嚢内精巣と比べ、あきらかに染色性の減弱を示し、これは電顕にて観察された傾向とよく一致するもので

あった。Sniffen³⁵⁾, de la Balze³⁶⁾によれば, 正常精巣では10~15歳の思春期においてさまざまな程度に弾性線維が出現してくるという。したがって, 停留精巣では正常精巣に比し, 弾性線維の出現, および発達の遅延があるものと推定された。de la Balze³⁶⁾は, 弾性線維の発達およびその維持には pituitary-gonadotropin の正常な機能と正常な間細胞機能の存在が必要であることを示し, 実際 hypogonadotrophic hypogonadism や Klinefelter's Syndrome での精細管壁の弾性線維の欠如, あるいは減少を報告している。

精巣の停留位置による停留精巣の病理組織学的変化について述べた報告のほとんどないことは, 第1報においても言及したとおりであるが, 今回の精細管壁についても, 光顕, 電顕上, 各年齢ごとにおける停留位置による所見の相異をあきらかにすることはできなかった。しかし, 年齢因子すなわち停留期間が, 精巣障害に対する2次的因子としてきわめて重要なものであることを考えると, 停留位置による変化の検討には同年齢での比較検討が必要であろう。今回の研究でも, 各年齢ごとの停留位置による変化に関して結論を示すには, 症例数が必ずしも十分とはいえず, 今後の検討を要する。

われわれは, 第1報で, 小児期から成人にいたる停留精巣患者の間細胞の形態的变化を観察し, 停留精巣では, 小児期から思春期にかけて間細胞の発達がきわめて不良で, 思春期後においても間細胞の形態的異常が存在することを示し, これがアンドロゲン分泌障害をきたし, 精巣内アンドロゲンの減少に結びついていることを示唆した。精巣中アンドロゲンが造精機能のみならず, アンドロゲンの作用に依存している精巣各成分の分化や正常な機能に重要であろうことも当然考えられ, したがって, われわれは, 間細胞機能障害に基づく精巣内アンドロゲンの低下が, 精巣の障害にも強く影響するものと考えた。前述のごとく, 思春期における基底膜の成熟, 筋様細胞の分化, 弾性線維の発達などの壁の成熟も, アンドロゲンに依存している。したがって, 停留精巣でみられた精細管壁成分の成熟遅延や病的状態の出現は, 間細胞の機能障害に基づく精巣中アンドロゲンの減少が関与するものと思われる。

精細管壁の変化は, 精細管壁の機能に障害を及ぼし, 精細管上皮細胞の分化や造精機能に障害を及ぼすことが予想される。詳細なメカニズムについては, 形態的観察のみでは言及しえないが, 筋様細胞の発達障害や形態異常は精細管壁の収縮能を障害し, また膠原線維増生による精細管壁の肥厚や, 基底膜の肥厚, 多層化

は, 精細管内と間質部との物質交換を妨害することが予想される。停留精巣では, 膠原線維異常増生が5歳頃より認められることから, 小児期早期より, 精細管壁の変化が精細管内上皮細胞の分化に影響を及ぼしている可能性が示唆される。近年, 停留精巣の手術治療, すなわち精巣固定術の施行時期は若年化しており, 現在では5~6歳までに手術を施行すべきとの意見が多い。第1報で述べたとき, 停留精巣患者における精巣障害に対する先天的因子や, 性ホルモン動態異常などの1次的因子の関与を考えると, 精巣固定という2次的因子の除去のみで精巣障害を予防できるか否か, 疑問視されるが, 精細管壁の変化のみから考えれば, 手術は4歳以前に完了することが望ましいとわれわれは考えている。

結 語

1. 3~37歳にわたる片側および両側停留精巣患者74例の停留側および対側陰嚢内精巣の生検標本にて, HE, Azan, Weigert 染色下に, 精細管壁を光顕観察し, その中28例については電顕観察をおこなった。対照として, 正常成人精巣6例について同様の観察をおこなった。

2. HE 染色光顕観察では, 思春期以後の停留精巣において, 精細管壁の肥厚と凹凸不整蛇行が認められ, 壁肥厚部は Azan 染色にて強染した。

3. 光顕下に精細管壁の厚さを計測し, 壁肥厚は光顕的に, 10歳前後より出現することが認められた。対側陰嚢内精巣では, 壁肥厚は認められなかった。

4. Weigert 染色で弾性線維を調べると, 停留精巣においては, 思春期前および思春期では弾性線維は染色されず, 思春期後になって染色されてくるが, それも対側陰嚢内精巣や正常成人精巣に比べ, あきらかな弾性線維の減少を示していた。

5. 電顕観察にて, 正常成人精巣の精細管壁は, 基底膜と固有層より成る。基底膜は, 1層の内層 (lamina lucida) と2~3層の外層 (lamina densa) より成り, 固有層は内側の膠原線維や microfibril から成る線維層と, 外側の筋様細胞や線維芽細胞が3~数層, 同心円状に並んだ細胞層から成り, 細胞層では, 各細胞間に膠原線維が粗に発達し, microfibril も筋様細胞周囲に集簇してみられた。

6. 線維層の外縁から細胞層の細胞間隙にかけて, 低電子密度で, 周囲を microfibril に囲まれた不規則な領域が認められたが, これは弾性線維層と考えている。

7 停留精巣において基底膜は, 思春期前では1層の

内層と1層の外層より成り, infolding はみられなかった. 思春期になっても基底膜の発達は不良で, 外層の多層化はみられず, infolding もまれであった. しかし, 思春期後および成人の停留精巣では逆に, 外層の多層化が著明に充進し, 基底膜は肥厚した. なお, 8歳以後の停留精巣では, 基底膜は不整蛇行を示した. また外層が1層の基底膜では, 外層の最外縁が鋸歯状変化を示した. 思春期以後患者の対側陰嚢内精巣では, 基底膜に著変は認められなかった.

8. 停留精巣において, 線維層では膠原線維の著明な増生がみられ, 線維層の厚さが増加し, 精細管壁の肥厚はおもに膠原線維の増生によることが確認された. 膠原線維密度の増加は5歳時より認められたが, 電顕下で線維層の厚さを計測し比較すると, やはり5歳時より線維層の肥厚がはっきり確認できた. 思春期以後の対側陰嚢内精巣では, 精細管壁の膠原線維増生は認められなかった.

9. 弾性線維と思われる低電子密度領域は, 思春期以前の停留精巣では認めがたく, 思春期後に出現したが, 思春期後の停留精巣では, 対側陰嚢内精巣や正常成人精巣に較べると領域は著明に縮小していた.

10. 細胞層では, 停留精巣において, 筋様細胞が思春期になって出現するが, 思春期後や成人停留精巣でも細胞辺縁の micropinocytic vesicle の発達は不良であり, また細胞層の細胞間にも膠原線維が著明に増生しており, 筋様細胞や線維芽細胞の細胞表面は凹凸不整となり, また細胞突起も不整蛇行を示した.

稿を終るに臨み, さまざまの御協力, 御教示をいただいた名古屋市立大学医学部第2解剖学教室山田和順教授, ならびに当教室員諸兄に深く感謝致します.

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), 第2回日本アンドロロジー学会学術大会(1983年6月15日)において発表した.

文 献

- 1) Ross MH and Long IR: Contractile cells in human seminiferous tubules. *Science* **153**: 1271~1273, 1966
- 2) Bustos-Obregon E and Holstein AF: On the structural patterns of the lamina propria of human seminiferous tubules. *Z Zellforsch* **141**: 413~425, 1973
- 3) De Kretser DM, Kerr JB and Paulsen CA: The peritubular tissue in the normal and pathological human testis. An ultrastructural study. *Biol Reprod* **12**: 317~324, 1975
- 4) Fawcett DW, Leak LV and Heidger PM: Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fert Suppl* **10**: 105~122, 1970
- 5) Dym M and Fawcett DW: The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol Reprod* **3**: 308~326, 1970
- 6) Setchell BP, Voglmayer JK and Waites GM: A blood-testis barrier restricting passage from blood into rete testis fluid but not into lymph. *J Physiol* **200**: 73~85, 1969
- 7) Chakraborty J, Nelson L, Jhunjhunwala J, Young M and Kropp K: Basal lamina of human seminiferous tubule-its role in material transport. *Cell Tiss Res* **174**: 261~271, 1976
- 8) 湯沢純治: 精細管周囲組織の電子顕微鏡的研究. *日泌尿会誌* **59**: 294~310, 1968
- 9) Francavilla S, Santiemma V, Francavilla F, de Martino C, Santucci R and Fabbrini A: Ultrastructural changes in the seminiferous tubule wall and intertubular blood vessels in human cryptorchidism. *Arch Androl* **2**: 21~30, 1979
- 10) Bustos-Obregon E: Description of the boundary tissue of human seminiferous tubules under normal and pathological conditions. *Verh Anat Ges* **68**: 197~201, 1974
- 11) Miyake K, Maseki Y, Mitsuya H, Kitamura H and Yamada K: Ultrastructural changes in basement membrane of seminiferous tubules in the testes from patients with idiopathic male infertility and boys with cryptorchidism. *結合組織* **14**: 11~20, 1982
- 12) Charny CW and Merange DW: Testicular biopsy. Further studies in male infertility. *Surg Gynec Obst* **74**: 836~842, 1942
- 13) Roosen-Runge EC: Motions on the seminiferous tubules of the rat and the dog. *Anat Rec* **109**: 413, 1951
- 14) Clermont Y: Contractile elements in the limiting membrane of the seminiferous tubules of the rat. *Exp Cell Rec* **15**: 438~

- 440, 1958
- 15) Lacy D and Rotblat J: Study of normal and irradiated boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat. *Exp Cell Rec* **21**: 49~70, 1960
 - 16) Leeson CR and Leeson TS: The postnatal development and differentiation of the boundary tissue of the seminiferous tubule of the rat. *Anat Rec* **147**: 243~260, 1963
 - 17) Hadziselimovic F: Cryptorchidism. Ultrastructure of normal and cryptorchid testis development. *Adv Anat Embryol Cell Biol* **53**: 1~71, 1977
 - 18) Bressler RS and Ross MH: Differentiation of peritubular myoid cells of the testis; Effects of intratesticular implantation of newborn mouse testes into normal and hypophysectomized adults. *Biol Reprod* **6**: 148~159, 1972
 - 19) Hovatta O: Effects of androgens and anti-androgens on the development of the myoid cells of the rat seminiferous tubule (organ culture). *Z Zellforsch* **131**: 299~308, 1972
 - 20) De Kretser DM: The fine structure of the immature testis in hypogonadotrophic hypogonadism. *Virchows Arch Abt B* **1**: 283~296, 1968
 - 21) Hermo L, Lalli M and Clermont Y: Arrangement of connective tissue components in the walls of seminiferous tubules of man and monkey. *Am J Anat* **148**: 433~446, 1977
 - 22) Straus FH and Kao VCCY: Further evidence for a contractile element in the tunica propria of human seminiferous tubules. *Anat Rec* **434**, 1968
 - 23) Wissler RW: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *Circulation* **36**: 1~5, 1967
 - 24) Bustos-Obregon E and Courot M: Ultrastructure of the lamina propria in the bovine seminiferous tubule. *Cell Tiss Res* **150**: 481~492, 1974
 - 25) Haust MD: Fine fibrils of extracellular space (Microfibrils). Their structure and role in connective tissue organization. *Am J Pathol* **47**: 1113~1137, 1965
 - 26) Ross R and Bornstein P: The elastic fiber. I. The separation and partial characterization of its macromolecular components. *J Cell Biol* **40**: 366~381, 1969
 - 27) Ross R: The elastic fiber. A review. *J. Histochem. Cytochem* **21**: 199~208, 1973
 - 28) Ross R: Connective tissue cells, cell proliferation and synthesis of extracellular matrix-a review. *Phil Trans R soc Lond B* **271**: 247~259, 1975
 - 29) 欄 芳郎・三宅弘治・三矢英輔: 特発男子不妊症における精巣組織の組織化学的研究; 第1報 複合糖質. *日泌尿会誌* **71**: 1255~1270, 1980
 - 30) De la Balze FA, Mancini RE, Arrillaga F, Andrada JA, Vilar O, Gurtmann AI and Davidson OW: Histologic study upon the undescended human testis during puberty. *J Clin Endocr* **20**: 286~297, 1960
 - 31) Sohval AR: Histopathology of cryptorchidism. A study based upon the comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. *Am J Med* **16**: 346~362, 1954
 - 32) 和久 正良: 停留 辜丸の研究. *日泌尿会誌* **48**: 149~186, 1957
 - 33) Leeson CR: An electron microscopic study of cryptorchid and scrotal human testes, with special reference to pubertal maturation. *Inv Urol* **3**: 498~511, 1966
 - 34) Hadziselimovic F and Seguchi H: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an kinder-Hoden bei unvollständigen Descensus. *Acta anat* **86**: 474~483, 1973
 - 35) Sniffen RC: The testis. I The normal testis. *Arch Pathol* **50**: 259~284, 1950
 - 36) De la Balze FA, Bur GE, Scarpa-Smith F and Irazu J: Elastic fibers in the tunica propria of normal and pathologic human testes. *J Clin Endocr Metab* **14**: 626~639, 1954
 - 37) Brissie RM, Spicer SS, Hall BJ and Thompson NT: The variable fine structure of elastin visualized with Verhoeff's iron hematoxyline. *Anat Rec* **181**: 83~94, 1975

(1983年10月18日迅速掲載受付)