

〔泌尿紀要22巻4号〕
1976年5・6月〕

肉芽腫性睪丸炎の1例

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：川井 博教授）

奥 村 哲
富 田 勝
秋 元 成 太
近 喰 利 光
川 井 博

日本医科大学病理学教室（主任：福士勝成教授）

浅 野 伍 朗

GRANULOMATOUS ORCHITIS: REPORT OF A CASE

Satoshi OKUMURA, Masaru TOMITA, Masao AKIMOTO,

Toshimitsu KONJIKI and Hiroshi KAWAI

From the Department of Urology, Nippon Medical School

(Director: Prof. H. Kawai, M. D.)

Goro ASANO

From the Department of Pathology, Nippon Medical School

(Director: Prof. K. Fukushi, M. D.)

A 29-year-old man visited our clinic because of painful swelling of the left scrotal contents, pain from the inguinal to buttock area on the same side and high fever. He has history of cystitis one month prior to this visit. On physical examination, the right testis and epididymis were enlarged as a single mass of elastic hard consistence with partial adhesion with the covering scrotal skin. Spontaneous pain was striking. The spermatic cord and the prostate gland were also swollen and tender on pressure. Leukocytosis and WBC in the urinary sediment were present. The removed specimen showed the central area of the testis being uniformly greyish-white. The tunica albuginea was markedly thickened and partly adherent with the skin where abscess formation was noted. This abscess was positive for *E. coli* but negative for the tubercle bacilli. Histologically, proliferation of the epithelioid cells in the seminiferous tubuli and germ cell aplasia were main changes compatible with granuloma. Other findings were thickened arterioles, thrombotic changes of the small veins, interstitial round cell infiltration, acid-fast substance in the macrophages. The epididymis showed non-specific chronic inflammation. The granulomatous change was found advanced even to the spermatic cord. Granulomatous orchitis has been rarely reported in Japan.

緒 言

睪丸にみられる肉芽腫性病変は、結核、梅毒、サルコイドーシス、カンディダ、testicular germinoma等が挙げられる。Grünberg¹⁾が、1926年原因不明の3例の肉芽腫性睪丸炎を報告して以来、欧米では約120

例の報告がおこなわれている。われわれは本邦において第3例目と思われる肉芽腫性睪丸炎を経験したので報告するとともに、若干の文献的考察を述べる。

症 例

患 者：宮〇正〇 29歳 会社員

初 診：1975年2月3日

入 院：1975年2月15日

主 訴：右陰嚢部の腫脹と疼痛，右鼠径部から臀部にかけての疼痛，高熱。

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1975年1月1日から1週間，某医にて膀胱炎の治療を受け，治癒したといわれた。2月1日から上記症状発現。2月3日当科外来を受診。各種抗生物質を服用するも症状改善せず2月15日入院。

現 症：全身所見は，40°Cの高熱以外に特記すべきことなし。局所所見では，右睪丸と副睪丸は一塊となり自発痛ならびに圧痛著明，弾性硬，表面凹凸あり，一部皮膚との癒着を認め，その部位の皮膚は発赤し浮腫状であった。精索は直径1cm以上に腫大し，軽度の圧痛を示した。前立腺は全体にやや腫大し，くるみ大で弾性硬，右側葉に圧痛あり。

一般検査所見：血圧 120/80 mmHg。末梢血液検査；赤血球 $531 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 $17,500/\text{mm}^3$ ，血色素 14.4 g/dl，ヘマトクリット 45%，血沈1時間値 48 mm 2時間値 116 mm，血小板 $38 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球分画正常範囲，LE細胞（-）。血液化学；BUN 13 mg/dl，creatinine 0.8 mg/dl。肝機能；icterus index 2，CCLF（-），ZZT 1.8，TTT 0.7，GPT 73 mU/ml，GOT 26 mU/ml，LDH 153 mU/ml，alk P-ase 193 mU/ml。血清蛋白分画；total protein 7.1 g/dl，albumin 41.4%，globulin α_1 7.8%， α_2 17.4%， β 15.3%， γ 18.1%。血清学的検査；LE test（-），RA test（-），ASLO 100 Todd 単位，寒冷凝集反応4倍。梅毒反応；ワッセルマン反応，凝集法，ガラス板法およびTPHAはすべて陰性。PSPテスト；15分値 45.2%，total 85.7%。尿所見；外観黄色半透明，反応酸性，蛋白陰性，糖陰性，沈渣にて赤血球 1~2/HPF，白血球 10~15/HPF，扁平上皮 5/HPF その他粘液，脂肪球，尿酸塩を含む。なお尿一般細菌培養陰性，尿結核菌塗沫培養陰性。

膀胱鏡所見：特記すべきことなし

心電図所見：特記すべきことなし

レ線所見：胸部単純，腹部単純，排泄性腎盂撮影では特記すべきことなし。

入院後経過：急性副睪丸睪丸炎の診断のもとに，CB-Pc 8~12 g/day点滴静注するも症状改善せず，むしろ悪化の傾向を示したので睪丸腫瘍をも疑い，1975

年2月31日手術施行。

手術所見：睪丸白膜は著しく肥厚し，一部皮膚との癒着を認めた。白膜の一部に切開を加えると，膿汁（培養にて大腸菌陽性，結核菌陰性）を認め，睪丸中心部は灰白色に変性し，弾性硬であった。副睪丸は睪丸の病変に巻き込まれ識別不能であった。睪丸中心部にみられた硬い灰白色の病変は精索にまで及んでいた。迅速凍結切片を作製検討し，“granulation tissue, no malignancy”との所見であったので外鼠径輪の高さにて精索を結紮切断し，睪丸，副睪丸，精索を一塊として摘除した（Fig. 1）。

組織学的所見：睪丸では被膜は著明な線維性肥厚を示し，固有構造が失われ大部分が肉芽組織に置換され，精細管の多くは基底膜の著明な肥厚を伴い，管腔が類上皮細胞増殖により狭窄し，わずかに Sertoli 細胞を残すのみで spermatogenic cell はほとんど認められない（Fig. 2）。睪丸間質には著明な肉芽組織の増殖と小円形細胞浸潤が認められ，浸潤細胞は少数の大細胞を含むリンパ球，プラズマ球であり，白膜近縁の一部に膿瘍形成と変性壊死を伴う急性炎症像がみられた（Fig. 3）。また副睪丸への移行部付近の肉芽組織内に慢性的動脈炎と動脈の内皮細胞増殖，内膜肥厚および静脈に器質性血栓の形成による内腔狭窄像がみられ出血巣が散見された（Fig. 4）。副睪丸は比較的管構造はよく保たれ，間質に線維化とリンパ球を主とする小円形細胞浸潤がみられた（Fig. 5）。精管移行部では厚い肉芽組織の増生を伴い部分的に精管の狭窄が著明であった。

術後経過：術後の抗生物質投与により，尿中白血球も消失し，3月13日退院した。

総括および考察

肉芽腫性睪丸炎の臨床的特徴を簡単に述べる。

Mostfi ら²⁾は現在までに120例を集計し，われわれも欧米文献より，あきらかに肉芽腫性睪丸炎と考えられる80例を確認した。本邦では水本ら³⁾が2例報告しているのみである。年齢は26歳から83歳までで，そのほとんどが50歳代および60歳代である。前駆症状または既往症として陰嚢部外傷，陰嚢鼠径部の手術，泌尿生殖器の感染症がほとんどの症例に認められることは注目に値する。自覚症状としては睪丸部疼痛，発熱などである。他覚所見として睪丸部の圧痛，硬結，腫脹，陰嚢皮膚の発赤，腫脹，まれに副睪丸，精索にまで圧痛，腫脹，疼痛が及ぶ。尿培養にて大腸菌，変形菌の出現頻度が高いことは興味ぶかい。肉眼所見としては淡黄色または黄色を呈し，板状硬，ゴム様硬度を



Fig. 1. 睾丸中心部，副睾丸，精索は厚い肉芽組織でおおわれている。なお，白膜下には膿瘍の形成がみられる。

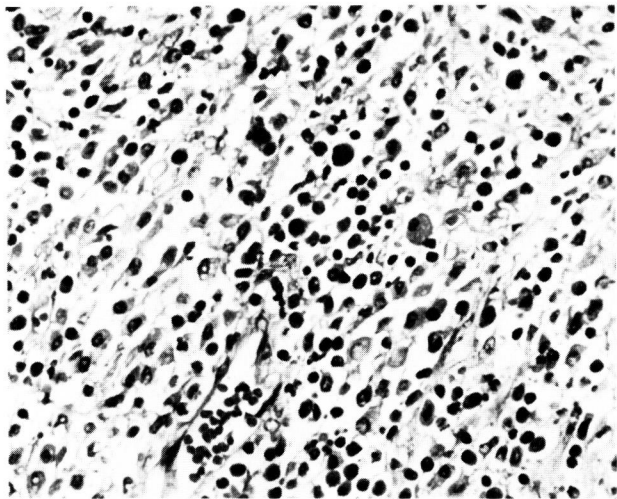


Fig. 3. 睾丸間質の著明な肉芽織の増殖と，リンパ球，プラズマ球，大喰細胞などによる小円形細胞浸潤。

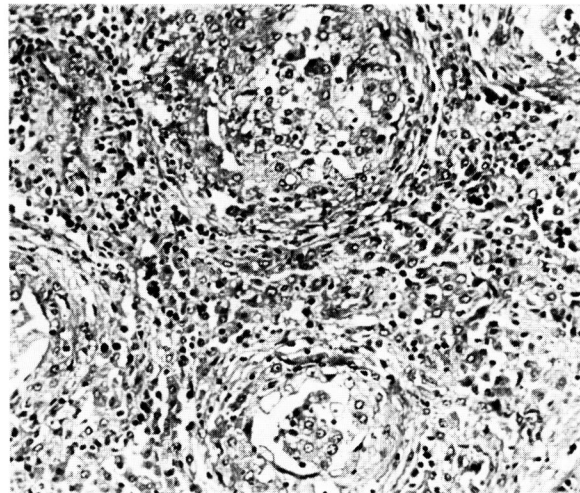


Fig. 2. 精細管基底膜の著明な肥厚および管腔が類上皮細胞増殖により狭窄を示す。

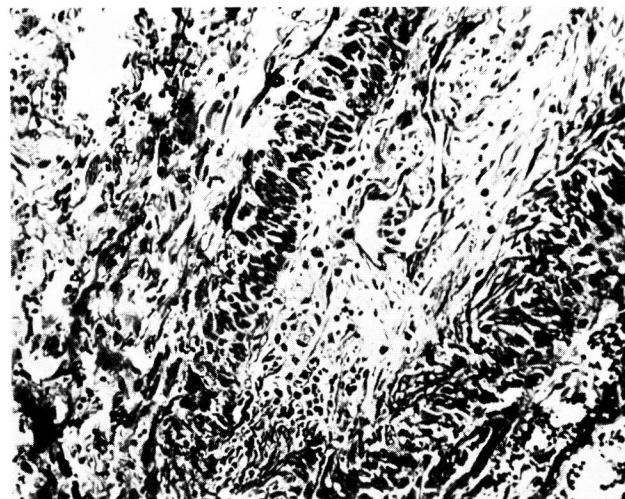


Fig. 4. 肉芽織内にみられた慢性静脈炎および静脈内の器質化血栓。

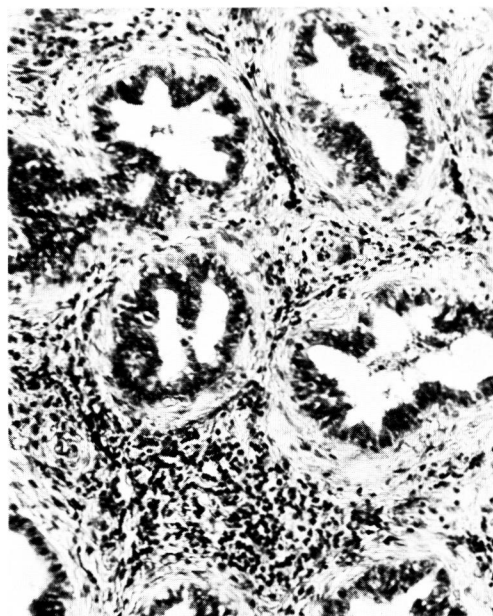


Fig. 5. 管構造が比較的保たれている副睾丸。間質に線維化と、リンパ球を主とする細胞浸潤がみられる。

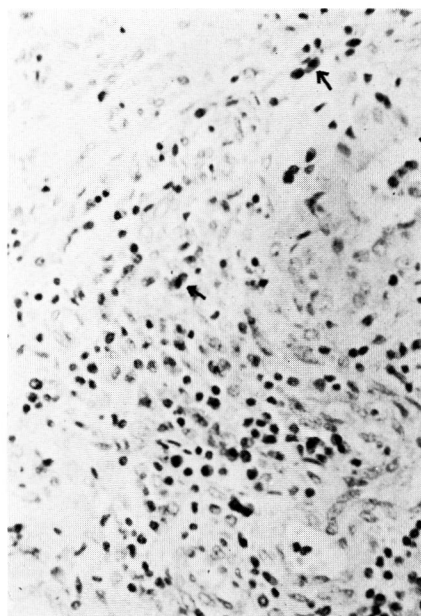


Fig. 6. Macrophage に貪食された acid fast lipid (↑印)

示し 100 g の重量を示した報告もある。そのほか固有鞘膜の肥厚，続発性陰嚢水腫，白膜の肥厚，副睾丸，精索の結節，肥厚，睾丸膿瘍の合併などを特徴としている。なおこの睾丸膿瘍から特定の菌が検出された報告はない。

Grünberg が初めて 3 例の肉芽腫性睾丸炎を報告して以来，肉芽腫性睾丸炎と精子侵襲症との組織学的類似性が注目され始めた。Lee and Nettleship⁴⁾ が呈示した 5 例の肉芽腫性睾丸炎の 3 例に foreign body giant cell が存在することから Spjut and Thorpe⁵⁾ は精子侵襲症と肉芽腫性睾丸炎の関連性を示唆した。Vasectomy の後の精管再吻合の合併症としてみられる吻合部位の肉芽腫形成(Schmidt)⁶⁾，精管を切断し陰嚢壁に移植し精管断端に肉芽腫を作成した実験 (Russell and Friedman)⁷⁾ 等により living sperm が肉芽腫形成に関与しているということは衆知の事実であった。Berg⁸⁾ は精子から acid fast lipid を抽出し，spectroscope を用い，この acid fast lipid が結核菌のカプセルの主要成分であるミコール酸と酷似していることに着目し，それぞれをハムスターに皮下注射し，形成された肉芽腫の類似性を強調した。Berg の実験に関し Glassy and Mostofi⁹⁾ は，精子が間質へ遊出すると hyaluronidase または他の種々の酵素系を障害するにじゅうぶんな pH の変化がおこり，lipid が遊出し肉芽腫の形成がおこると述べている。Phillips¹⁰⁾ および Lynch ら¹¹⁾ が肉芽腫性睾丸炎の症例においてもこの acid fast lipid が存在することを確認し，ますますこの二つの疾患は同一機転からおこするという考え，すなわち換言すれば肉芽腫性睾丸炎は睾丸におきた精子侵襲症であるという考えが一般に認められた。Hubsmith ら¹²⁾ は副睾丸における精子侵襲症の 1 例と，精子は存在せず acid fast lipid が睾丸間質に散在し，fibrosis に陥った肉芽腫性睾丸炎の 1 例とを比較し，後者は前者の同じ過程の遅い状態であろうと述べている。

われわれの症例においても，Putt の modified Ziel-Neelsen 染色を施行し，睾丸間質内で macrophage に貪食された acid fast lipid を確認した (Fig. 6)。

「精子侵襲症」は，Steinberg and Straus¹³⁾，Friedman and Garske¹⁴⁾，Glassy and Mostofi⁹⁾，Rieger and Fuller¹⁵⁾，King¹⁶⁾ のほか本邦においても数多く報告され，また「肉芽腫性睾丸炎」は Friedman and Garske¹⁴⁾，Lee and Nettleship¹⁾，Spjut and Thorpe⁵⁾，Taylor¹⁷⁾，Dreyfuss¹⁸⁾，Elicker and Evans¹⁹⁾，Capers²⁰⁾，Russell and Friedman⁷⁾，水本ら³⁾ により報告されている。

Phillips¹⁰⁾ は精子侵襲症と肉芽腫性睪丸炎を組織学的に比較検討し、興味深く次のごとく述べている。肉芽腫性睪丸炎においては精細管内の類上皮細胞の増殖および間質におけるプラズマ細胞、リンパ球の細胞浸潤を挙げ、一方、精子侵襲症においては間質への精子の遊出、肉芽腫形成、golden yellow pigment (HE染色で黄褐色に染まる物質で、古い症例に高頻度にみられることから精子遺残物と考えられている) を挙げ、この二疾患にみられる大きな相違として

- ① 精子侵襲症では肉芽腫が副睪丸間質にみられるのに反し、肉芽腫性睪丸炎では精細管内に存在する
- ② 肉芽腫性睪丸炎では遊出した精子が認められない。

の二点を強調している。Phillips¹⁰⁾ が強調した①に関してはすでにRussell and Friedman⁷⁾ が自験例の肉芽腫性睪丸炎の第2例を観察し、個々の肉芽腫はそれぞれの精細管から成り立っていると述べている。さらにTaylor¹⁷⁾ はPhillips¹⁰⁾ の強調した①、②に関し、副睪丸と睪丸の正常組織の相違であろうと推察している。またSpjut and Thorpe⁵⁾ は類上皮細胞とSertoli細胞の組織学的類似性に注目し、肉芽腫性睪丸炎を構成している類上皮細胞はSertoli細胞由来であると言及している。

水本ら³⁾ はPhillips¹⁰⁾ が主張した①、②に相反する2例の肉芽腫性睪丸炎を報告している。かれは自験例に精細管基底膜の破壊と、その部位からの精子の遊出、間質の細胞浸潤、間質内のacid fast lipidなどを観察し、この二疾患が同一疾患であることを強調している。さらに類上皮細胞のoriginをSertoli細胞に求めるSpjut and Thorpe⁵⁾ の説にも賛成せず、むしろ類上皮細胞は間質の細網内皮細胞由来であるとのべている。かれは実験的にも、精子活性化物質としてHirokawa氏液、炎症惹起物質として3%石松子浮遊生食水を用い、家兎睪丸に肉芽腫性睪丸炎と酷似した病態をつくり上げた。その結論として炎症が先行し、二次的に精子が活性化されることが本症の原因であろうとのべている。しかしわれわれが文献より得た結論では、肉芽腫性睪丸炎において間質への精子の遊出をみた例は水本らの2例のみである。なお、Fajardoら²¹⁾ は電頭を用い、肉芽腫を構成している細胞は類上皮細胞というよりもむしろhistiocyteではないかとのべている。

肉芽腫性睪丸炎と精子侵襲症が同一疾患であり、Taylor¹⁷⁾ がのべたように睪丸と副睪丸の正常組織の相違のみに由来するか否かに関し、筆者はMorgan²²⁾

が報告した17例の肉芽腫性睪丸炎を検討した。かれの17例の肉芽腫性睪丸炎のうち副睪丸間質に精子遊出が存在していたものが3例に、副睪丸管腔の拡張が4例に認められた。この結果はTaylorの説を支持するものとは考えがたく、剖検で比較的高頻度に精子侵襲症がみられることから、肉芽腫性睪丸炎と精子侵襲症の偶然の合併と考えたい。Spjut and Thorpeの12例の肉芽腫性睪丸炎のうち5例に副睪丸の肉芽腫が認められるが、精子の遊出が副睪丸間質に認められる例はない。われわれの症例も副睪丸に肉芽腫が存在していたが、間質への精子の遊出はみられなかった。acid fast lipidが肉芽腫性睪丸炎の原因の本態であろうと考える説が圧倒的である。しかし炎症過程の結果、二次的に遊離した産物であるとする説もあるが、われわれを含めもちろんacid fast lipid以外の確固たる原因を証明しえたわけではない。

次に肉芽腫性睪丸炎の誘因と考えられる4項目について考察してみる。

① 先行する泌尿器科症状：Morgan²²⁾ は17例中10例に、Lynchら¹¹⁾ は19例中15例に先行する膀胱炎その他の尿路疾患を認めた。尿培養分離菌種のほとんどが大腸菌であり、まれに変形菌の報告をみるが睪丸組織からの培養の報告はない。しかしわれわれの症例では睪丸膿瘍から大腸菌を証明しえた。大腸菌は急性および慢性副睪丸睪丸炎を起し精細管基底膜の破壊および精子の遊出を惹起しうるが、肉芽腫性睪丸炎を惹起しない(Charny and Meranze)²³⁾。Spjut and Thorpe⁵⁾ は急性睪丸炎を7例follow upし、4例に精細管基底膜の破壊を証明したが、肉芽腫形成は見つげえなかった。しかし水本ら³⁾ は前述したごとく精子活性化物質と炎症惹起物質を用い、実験的に肉芽腫性睪丸炎と似た病態をつくり上げている。

② 陰囊部外傷・陰囊鼠径部の手術：Spjut and Thorpe⁵⁾ は自験例12例中8例に外傷または手術の既往を認めた。この点に着目したFajardoら²¹⁾ は手術または外傷により、pampiniform plexusのthrombosisまたはphlebitisがおこり、これが出血壊死というかたちのかわりに、精細管萎縮をおこさせるのが原因であると考えている。Boughton and Spector²⁴⁾ は実験的に片側睪丸にnecrotizing injuryをおこさせ、他側睪丸にregressive changeを惹起しえたが肉芽腫形成はみえていない。もちろんこの実験は、外傷による反対側への免疫学的反応であり、臨床的には外傷を受けた側に発症するので矛盾している。

③ Cruickshank and Stuart-Smith²⁵⁾ は自験例6例中1例にsperm agglutinating antibodyを患者血

清から証明した。Rümke and Hellings²⁶⁾が報告した67人の sperm agglutinin 陽性者が一人も本症に陥っていないことからみて、この sperm agglutinating antibody は本症の原因とは考えがたく、むしろ遊出した精子の産物であると考えるのが妥当と思われる。本症は片側性であり、免疫学的疾患であれば両側性におこって当然であろう。

④ 血流障害：Dreyfuss¹⁸⁾は外傷その他の既往症のない患者に thromboangitis をともなった急性両側性の肉芽腫性睾丸炎を報告し、血流障害による基底膜の破壊が肉芽腫形成の原因であろうと示唆している。Morgan²²⁾は自験例12例中5例に血管変化の合併を観察し、この血管変化は炎症の二次的変化であると考えている。われわれの症例においても前述したごとく、血管変化を見いだした。

以上から推論の域を脱しえないが、われわれの症例に関し次のごとく考えたい。

① macrophage に貪食された acid fast lipid を睾丸間質に認めたが、これが肉芽腫形成の原因であるのか、炎症過程の二次的産物であるのかは不明である。われわれの症例でも Fig. 6 のごとく acid fast lipid は少量散見できるのみで、肉芽腫形成の原因であると断定しがたい。

② われわれの症例でみられた睾丸膿瘍は偶然の合併とは考えがたい。本症の pathogenesis に重要な意味をもつものと思われる。

③ 血管系の変化に関しては Dreyfuss の説には賛成しがたい。なぜなら血管変化を primary factor とすると、cystitis の既往および睾丸膿瘍に対する説明がつかなくなるからである。

④ 以上から二つの過程を考えた。

① cystitis を trigger として orchitis がおこり、睾丸において精子侵襲症が発症し、acid fast lipid が肉芽腫を形成し、Morgan の説に従い二次的に小動脈、小静脈に前述した形態学的変化をおこさせた。

② cystitis を trigger として orchitis がおこり、小静脈の血栓形成、静脈炎が発症し、以後は Fajardo の説に従い、出血壊死という形でなく、精細管萎縮という形が出現し、spermatogenic cell の消失および細胞浸潤がおこった。

結 語

1. 肉芽腫性睾丸炎の1症例を報告するとともに精子侵襲症との関連性および肉芽腫性睾丸炎の原因に関し若干の文献的考察を述べた。

2. 精子侵襲症と肉芽腫性睾丸炎が同一機転で発症

すると思われるのは早計の感がある。

3. 肉芽腫性睾丸炎の pathogenesis を結論づけるのはむずかしい。

REFERENCES

- 1) Grünberg, H.: Frankfurt Z. Path., **33**: 217, 1926.
- 2) Mostofi, F. K. and Price, E. B.: Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Vol. 8: p. 137, (AFIP, Washington D. C., 1973).
- 3) 水本竜助・ほか：日泌尿会誌, **52**: 699, 1961.
- 4) Lee, W. R. and Nettleship, A.: J. Urol., **67**: 342, 1952.
- 5) Spjut, H. J. and Thorpe, J. D.: Am. J. Clin. Path., **26**: 136, 1956.
- 6) Schmidt, S. S.: J. Urol., **85**: 838, 1961.
- 7) Russell, M. and Friedman, B. N.: J. Urol., **65**: 650, 1950.
- 8) Berg, J. W.: Am. J. Clin. Path., **23**: 513, 1953.
Berg, J. W.: AMA Archs. Path., **57**: 115, 1954.
- 9) Glassy, F. J. and Mostofi, F. K.: Am. J. Clin. Path., **26**: 1303, 1956.
- 10) Phillips, D. E. H.: Brit. J. Urol., **33**: 448, 1961.
- 11) Lynch, V. P., Eakins, E. and Morrison, E.: Brit. J. Urol., **40**: 451, 1968.
- 12) Hubsmith, R. J., Garret, R. and Photos, C.: J. Urol., **81**: 301, 1959.
- 13) Steinberg, J. and Straus, R.: J. Urol., **57**: 498, 1947.
- 14) Friedman, N. B. and Garske, G. L.: J. Urol., **62**: 363, 1949.
- 15) Rieger, I. T. and Fuller, R. H.: J. Urol., **67**: 342, 1953.
- 16) King, E. S. J.: J. Path. & Bact., **LXX**: 459, 1955.
- 17) Taylor, J. B. L.: Brit. J. Urol., **31**: 196, 1959.
- 18) Dreyfuss W.: J. Urol., **71**: 483, 1954.
- 19) Elicker, E. R., and Evans, A. T.: J. Urol., **113**: 119, 1975.
- 20) Capers, T. H.: J. Amer. Clin. Path., **34**: 139, 1960.
Capers, T. H.: J. Urol., **87**: 705, 1962.
- 21) Fajardo, L. F., Dueker, G. E. and Kosek, J. C.: Invest. Urol., **6**: 158, 1968.
- 22) Morgan, A. D.: Brit. J. Urol., **36**: 2, Suppl. 95, 1964.

- 23) Charney, C. W. and Meranze, D. R.: J. Urol., **60**: 140, 1948. cet, **1**: 708, 1959.
- 24) Boughton, B. and Spector, W. G.: J. Path. Bact., **86**: 69, 1963. 26) Rümke, P. and Hellinga, G.: Am. J. Clin. Path., **32**: 357, 1959.
- 25) Cruickshank, B. and Stuart-Smith, D. A.: Lan-

(1976年1月27日受付)