

副 辜 丸 に 関 す る 研 究

第 I 報：実験的急性副辜丸炎の作製に関する研究

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

中 山 孝 一

STUDIES ON EPIDIDYMISS

I: STUDY OF EXPERIMENTAL NON-SPECIFIC EPIDIDYMITIS

Koichi NAKAYAMA

From the Department of Urology, Toho University School of Medicine

(Director: Prof. K. Ando)

Nonspecific epididymitis is not an uncommon disease, but few reports on it were found in a search of the literature. The present paper reports an investigation that was undertaken to elucidate the mechanism of development of nonspecific epididymitis using an experimental model.

Material and methods: Rabbits each weighing about 3 kg were used in the experiment. Following intravenous anesthetization, an incision of about 1 cm was made into the skin in the inguinal region to expose only the ductus deferens, and 0.1 ml of inoculum containing 10^8 , 10^6 , 10^5 , 10^4 or 10^3 cells/ml of clinically isolated *Ps. aeruginosa* A 14, *S. marcescens* No 2, *Pr. mirabilis* GN 79 or *E. coli* C 11 strains was injected into the ductus deferens near the tail of the epididymis in the direction of the testes.

At 3 days after inoculation, the animals were sacrificed, and the ductus deferens, epididymis, and testicle were removed for bacteriological and histological studies.

Results: All the strains of microorganisms tested caused epididymitis. The affected organs or tissues were examined bacteriologically and histologically: *Ps. aeruginosa* had caused the severest infection, followed by *Pr. mirabilis*, *S. marcescens*, and *E. coli* in decreasing order. *E. coli*, however, at an inoculum size of 10^8 cells/ml or smaller barely caused infection. The dilated lumens of affected epididymiis were measured by the point counting method. Epididymal dilation was found to correlate closely with the histological findings of epididymal infection. With the progress of epididymitis, an infectious disease in the testes and diminished spermatogenesis were also noted.

Epididymal tissue was examined for causative microorganisms. In the groups exposed to *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis* or *S. marcescens* which cause severe infection, all sites examined were positive for these strains of organisms, whereas the groups receiving *E. coli* inocula of 10^4 cells/ml or less were completely negative.

Key words: Epididymis, Epididymitis, Rabbit

緒 言

非特異性副 辜丸炎は、日常よく遭遇する疾患であり、その発生原因は 1. idiopathic (retrograde urination など) 2. infection in the posterior urethra, prostate and seminal vesicles 3. remote infection 4. trauma などが挙げられているが、なかでも管内性細菌感染によるものが多いとされている。

しかし、泌尿器科医にとって、なじみの深い非特異性副 辜丸炎であるにもかかわらずその系統的な研究は見当らず、したがってその発生病理はいまだ明確にされていない。そこで著者は、非特異性副 辜丸炎の実験モデルの作製とその発現過程をあきらかにする目的で最近の尿路感染症の起因菌のうち出現頻度の高い *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia mar-*

censcens および *Proteus mirabilis* を使用し、家兎を用いて実験的副 辜丸炎を作製し、細菌学的、病理学的検討を加えたのでそれらの成績について報告する。

実験材料ならびに実験方法

実験には 3 kg 前後の雄家兎を使用した。また実験に使用した細菌株は、*E. coli* C 11, *Ps. aeruginosa* A 14, *S. marcescens* No 2, *Pr. mirabilis* GN 79 と 4 種類の臨床分離株である。

実験方法は、まず家兎にサイアミラールナトリウムを静脈内に投与して麻酔し、無菌的操作で右下腹部に約 1 cm の皮膚切開を加え、鼠径管を開き精管のみを創外に露出した (Fig. 1)、ついで副 辜丸近くの精管にツベルクリン針を用い、接種菌量が 10^8 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 cells/ml となるように調製した菌液を 0.1

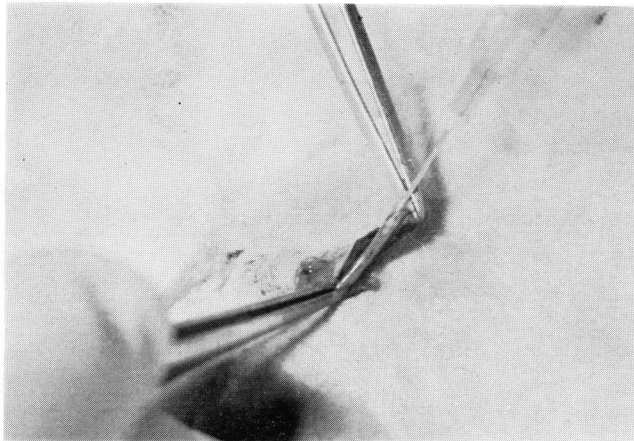


Fig. 1. 家兎精管の露出と菌接種



Fig. 2. 家兎副 辜丸炎発生時陰嚢所見 *S. marcescens* 7×10^5 cells/ml 接種時の陰嚢所見で菌接種側の右陰嚢の発赤・腫脹が著明、左側陰嚢は正常

ml 睪丸に向って注入した。またコントロール群にも、生理的食塩水を用い同様の操作をおこなった。各群に使用した家兎数は3羽である。

菌接種後3日目に、再び静脈麻酔をおこない無菌的操作で、精管、副睪丸、睪丸を摘出し、細菌学的、組織学的検索に供し、同時に膀胱尿を穿刺採取し細菌培養をおこなった。膀胱尿の細菌培養は血液寒天と DHL 培地を使用し、摘出組織については、組織と滅菌生理的食塩水 1 ml を混ぜ乳鉢中で磨砕し、トリプトソイブイ

ヨンで一晩培養後血液寒天と DHL 培地に塗抹培養し、菌の発育したものは確認培地で同定した。point counting method は400倍で検鏡したものを投影し、副睪丸管々腔を 5 mm 間隔の点がしめる point 数で表現した。

実験成績

1. 組織学的検討結果

接種菌の種類によって多少の差はあったが、菌接種

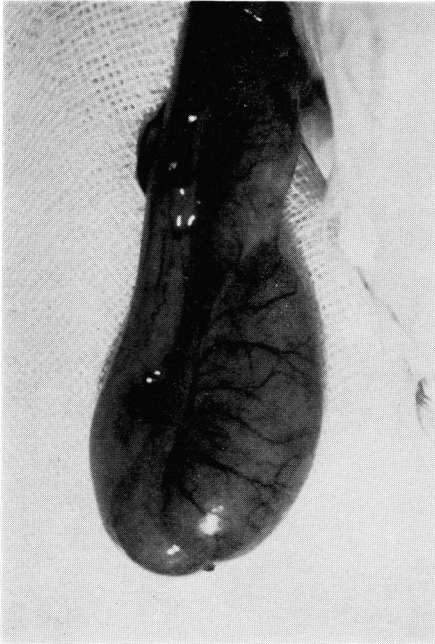


Fig. 3. 生理的食塩水を注入したコントロール群の摘出所見 精管、副睪丸、睪丸には異常は認められない

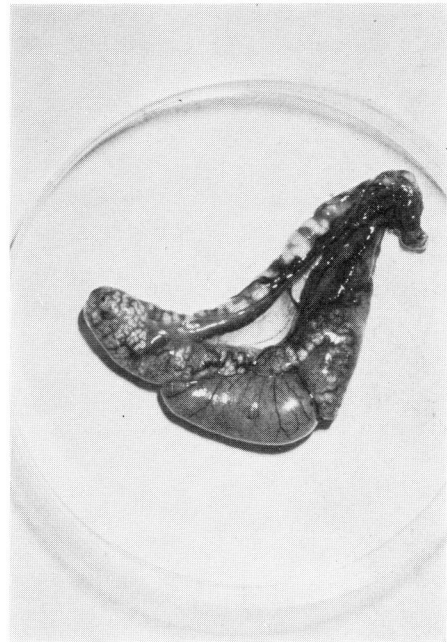


Fig. 4. 実験的副睪丸炎の摘出標本 *S. marcescens* 7×10^5 cells/ml 接種例

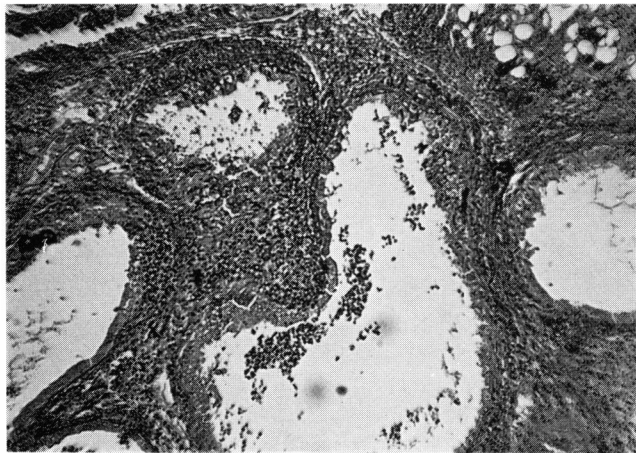


Fig. 5. 家兎副睪丸炎の副睪丸組織所見 (HE 染色, $\times 100$) *S. marcescens* 7×10^5 cells/ml 接種時の副睪丸体部の組織所見。副睪丸管上皮の扁平化、脱落、管腔の拡大、間質の炎症所見を認める

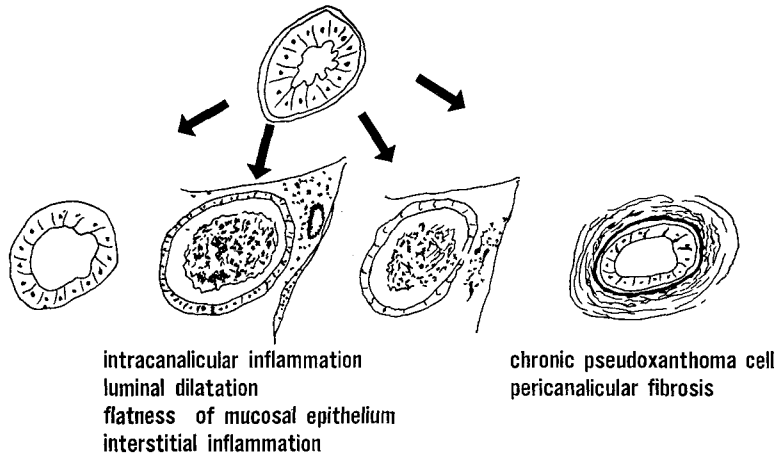


Fig. 6. 実験的副睪丸炎時の副睪丸組織所見

後3日目には Fig. 2 のごとく接種した右側の陰嚢は著明な発赤、腫脹、浮腫の所見を示し、睪丸の可動性は喪失し陰嚢皮膚と癒着していた。

なお、*Ps. aeruginosa* 接種後7日目では陰嚢表面にも膿瘍を形成し自潰する例もあった。これらの発症経過は、われわれの日常遭遇する臨床的副睪丸炎所見とあまりにも格差があるので、以上の予備実験結果を参考にして、菌接種後3日目を摘出日と決定した。

Fig. 3 は、コントロール群として生理的食塩水を経精管的に注入した摘出標本であるが、睪丸、副睪丸、精管は、正常であった。

いっぽう、前述の各種細菌接種後3日目の摘出標本では、精管より副睪丸尾部、体部、頭部に至るまで著明に腫脹し、硬結を伴った急性副睪丸炎の所見を呈していた (Fig. 4)。

さらにこの際の副睪丸の組織学的所見をみると、接種した菌種により、また副睪丸の部位により多少その所見が異なるが、炎症が軽度の部位では副睪丸管上皮の軽度の扁平化と管腔拡大がみられ、炎症が高度となると管内性炎症と管上皮の扁平化および管腔拡大が高度となり、管腔が破壊されて間質へ炎症が波及し管腔周囲膿瘍を形成するものがみられたり、ときには精子侵襲をも認めた。また管腔の破綻がなくても間質の炎症所見は認められ、リンパ管への炎症の進展を認める例もあった (Fig. 5, 6)。

Fig. 7 は、*Ps. aeruginosa* を 10^3 cells/ml から、 10^8 cells/ml 各段階接種したときの副睪丸体部の HE 染色による組織所見である。接種菌量の多寡にかかわらず急性炎症所見は惹起されるが、副睪丸管拡張程度に接種菌量間で差が生じているように思われた。

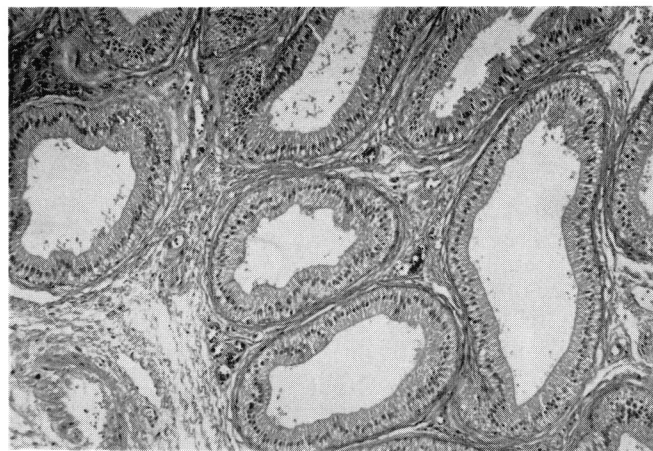
この炎症所見の強弱を比較する1つの方法として炎

症が高度になるほど、副睪丸管々腔が拡大することに着目し、この副睪丸管々腔の面積をより客観的に計測する point counting method を利用し、caput では平均60管腔、corpus では平均20管腔、proximal cauda では平均30管腔、distal cauda では約35管腔測定した。Table 1 は4菌種間における副睪丸の部位別、接種菌量別の point counting method の表である。この表において各数値が大きいのほど、管腔拡大の程度は強度で、それだけ炎症が強いことを示している。

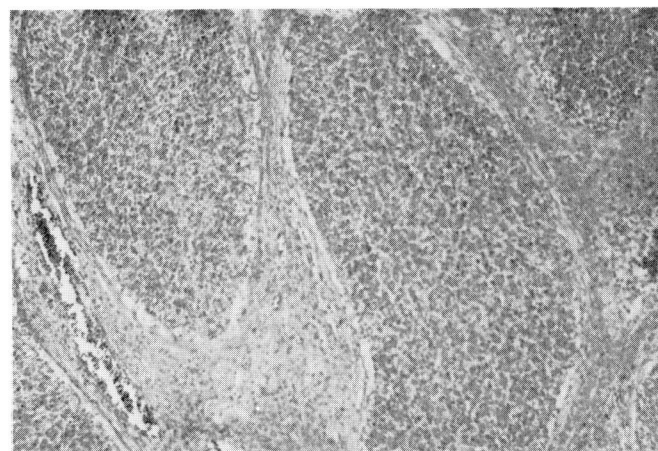
この結果、*Ps. aeruginosa* がこの実験シリーズ中もっとも強い炎症を惹起した菌種であり、接種菌量が $10^3 \sim 10^8$ cells/ml まで全例に副睪丸炎の発症を認め、その部位も尾部はいうまでもなく副睪丸頭部までおよんでいた。すなわち正常精管は 51.3 point であるのに対し *Ps. aeruginosa* 10^8 cells/ml 注入では 997 point、 10^3 cells/ml 注入でも、182 point と著明に拡大していた。また副睪丸の部位別についても、distal cauda, proximal cauda, corpus, caput のどの副睪丸の部位でも、程度の差はあるが、正常に比し炎症のため数値は増大しており、副睪丸管々腔が拡大していることがあきらかとなった。

つぎに *Pr. mirabilis* 接種時は、接種菌量の多少にかかわらず精管々腔は拡張していた。また副睪丸については cauda と corpus までほとんど副睪丸管々腔の拡張を認めるが、caput ではほとんど認められていない。

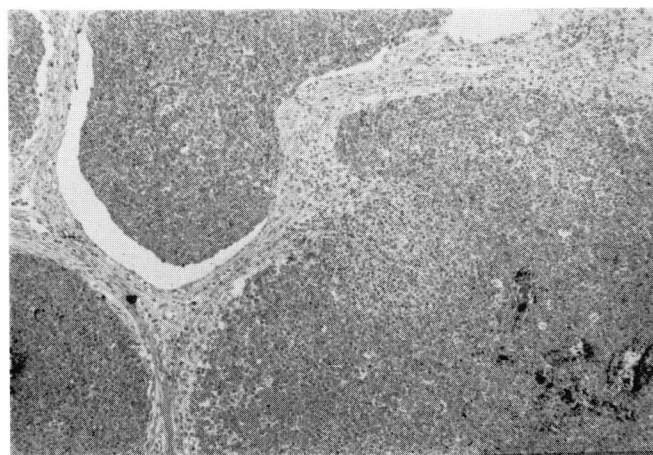
S. marcescens では 10^8 cells/ml 接種時に精管から副睪丸頭部まで管腔の拡大、すなわち炎症は波及していたが、接種菌量が少なくなると管腔拡大が軽度となり、*E. coli* 接種時では、さらに管腔の拡大を示すこ



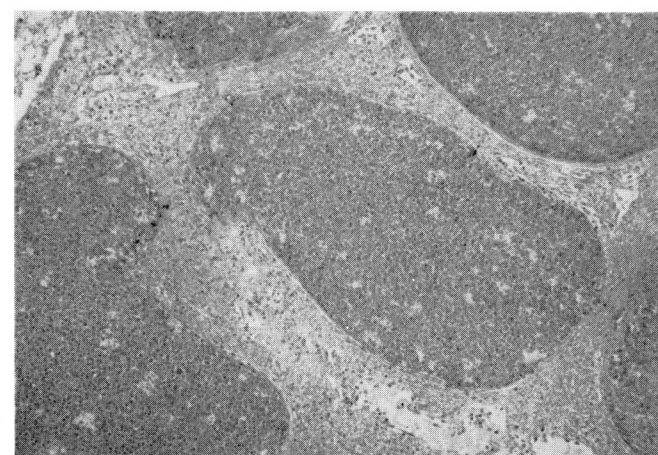
(1)



(2)



(3)



(4)

Fig. 7. *Ps. aeruginosa* 接種時の副睪丸体部の組織所見 (HE 染色, $\times 100$)

(1) 正常

(2) 10^8 cells/ml 接種時

(3) 10^5 cells/ml 接種時

(4) 10^3 cells/ml 接種時

Table 1. 実験的副睾丸炎時の副睾丸管腔の拡張
(point counting method)

	normal	strains	challenge dose	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
ductus deferens	51.3	Ps.		997	223	447	135	182
		Pr.		118	72	89	104	102
		S.		102	47	44	44	40
		E.		62	284	60.1	46	54.0
distal cauda	15.8	Ps.		40.8	51.3	32.8	85.1	57.2
		Pr.		46	12.7	21	38.4	28.2
		S.		83.6	7.6	25.9	16.3	44
		E.		70	133	85.8	41.0	28.0
proximal cauda	9.6	Ps.		36.4	14.1	12.2	32.4	14.8
		Pr.		14.6	8.5	8.6	13.5	25.0
		S.		54.2	9.3	20.2	8.2	10.5
		E.		4.4	10.4	6.8	8.3	8.3
corpus	7.7	Ps.		41.7	16.3	24.2	39.7	19.1
		Pr.		10.4	24.2	4.8	14.8	23.4
		S.		37.4	5.8	61.7	6.1	5.4
		E.		3.2	14.2	5.2	6.2	10.2
caput	6.7	Ps.		22.0	14.4	9.1	31.5	19.9
		Pr.		8.1	6.6	5.9	13.6	8.2
		S.		12.4	8.7	6.6	15.7	11.3
		E.		6.2	6.9	6.7	7.4	4.4

Ps. : *Ps. aeruginosa*
 Pr. : *Pr. mirabilis*
 S. : *S. marcescens*
 E. : *E. coli*

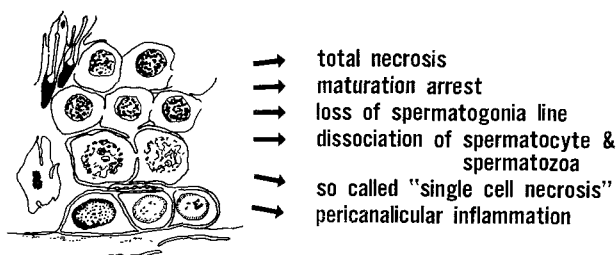


Fig. 8. 実験的副睾丸炎時の睾丸組織所見

とは少なかった。

つぎに実験的副睾丸炎のさいの睾丸の組織学的変化をまとめてみると Fig. 8 のごとくである。

すなわち, *Ps. aeruginosa* 10⁸ cells/ml 接種時には精細管の total necrosis や peritubular necrosis, あるいは sperm invasion を認めたが, 10⁶ cells/ml 以下の接種では菌量が少なくても maturation arrest などの像を認めた。

また *Pr. mirabilis* 接種時には, spermatogonia の減少が 10⁶ cells/ml 以下でも軽度認められ, 10⁶, 10⁸ cells/ml 接種時では total necrosis や spermatocyte の遊離化, spermatogonia line の減少を認めた。*S. marcescens* 接種時の組織所見は, 接種菌量と

は相関せず, いわゆる single cell necrosis が多く認められたことが特徴的であり, macrophage による phagocytosis を認めたものもあった。

E. coli 接種時には, 10⁸ cells/ml 接種時に, necrotic な変化を認めた以外にはほとんど変化はみられなかった。

2. 細菌学的検索結果

各菌種接種時の接種菌量別, 組織別および膀胱尿の細菌検出の有無について検討した結果を Table 2 に示した。

Ps. aeruginosa, *Pr. mirabilis* および *S. marcescens* の3菌種では, 接種菌量が 10³ cells/ml から 10⁸ cells/ml と変化しても, 精管, 副睾丸尾部から体部まで組

Table 2. 実験的副睪丸炎時の細菌学的検索結果

Challenge dose (cells/ml)	ductus deferens				cauda				corpus				caput				urine			
	Ps.	Pr.	S.	E.	Ps.	Pr.	S.	E.	Ps.	Pr.	S.	E.	Ps.	Pr.	S.	E.	Ps.	Pr.	S.	E.
10 ⁸	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	0	1
10 ⁶	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	2	1	0	0
10 ⁵	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	1	3	3	3	1	2	1	0	0
10 ⁴	3	3	3	0	3	3	3	0	3	3	3	0	3	3	3	0	1	0	0	0
10 ³	3	3	3	0	3	3	3	0	3	3	3	0	3	3	3	0	0	1	0	0

各群とも3羽中の菌陽性羽数を示す

Ps. : *Ps. aeruginosa*
 Pr. : *Pr. mirabilis*
 S. : *S. marcescens*
 E. : *E. coli*

織中から菌を検出した。しかし、*E. coli* では前述のように組織学的変化が他の3菌種に比較し軽度であり、10⁵ cells/ml 以下では副睪丸炎の発生がほとんど起っていないことと同様に 10³, 10⁴ cells/ml 注入時には菌を検出しえなかった。

つぎに膀胱尿の細菌検出についてみると、*Ps. aeruginosa* および *Pr. mirabilis* では 10⁵ cells/ml 接種時には3例とも菌を検出したが 10⁶ cells/ml 以下になると接種菌量の減少とともに菌検出率も低下した。

いっぽう *S. marcescens* や *E. coli* では、菌を検出したのは *E. coli* 10⁸ cells/ml 注入時の1羽のみではなかった。

考 察

副睪丸炎は日常よく遭遇する疾患であり、その頻度は、Wolin¹⁾ によると2年間の泌尿器科入院患者の統計で24.5%と高頻度にみられている。いっぽう著者の外来男子患者での発生頻度は年度により多少異なるが1.3~2.4%であった。

非特異性急性副睪丸炎の発症原因として、若年者では、いわゆる idiopathic なものが多く、老人では腸内細菌による管内性感染がおもなものと報告されている²⁾。

idiopathic な原因として retrograde urination が考えられ、その発生頻度は Gartman³⁾ の46.3%、Ross と Maynard⁴⁾ の95%、Mittmeyer ら⁵⁾ の61%と高率である。また Graves と Engel⁶⁾ は、実験的に無菌尿を用いた副睪丸炎を実際に作製し副睪丸炎の一因となりうることを証明した。

また最近、この idiopathic な原因とされていた

症例のなかに *Chlamydia trachomatis* に起因する副睪丸炎が含まれていることがあきらかにされ注目されるようになってきた。

すなわち、1975年 Heap⁷⁾ は、*Chlamydia group organism* に対する抗体価の上昇を認めた2例の急性副睪丸炎例を報告しており、Berger ら⁸⁾ も idiopathic な原因と思われる副睪丸炎のうちで35歳以下の13例中11例が *C. trachomatis* に起因するものであったと報告している。また Möller と Mardh⁹⁾ は grivet monkey を用い実験的副睪丸炎の作製に成功し *C. trachomatis* が副睪丸炎の一因となることをあきらかにした。このように従来 idiopathic と思われていたもののなかにも病原体があきらかにされてきているものが現われてきた。

いっぽう、細菌性副睪丸炎はいわゆる感染尿、尿道、前立腺、精囊などの既存の感染巣から細菌が精管々腔あるいは周囲リンパ系を経由して副睪丸に達し炎症を起すことは古くから知られているが、Furness ら¹⁰⁾ は、急性副睪丸炎64例の副睪丸、尿道、舟状窩、尿から菌の分離をおこない、感染源は舟状窩に存在する菌により管内性に起ったものと推定した。いずれにせよ、その起因菌は古来大腸菌やブドウ球菌がおもなものとされてきた。しかし最近の尿路感染症の起因菌の変遷から、病原性の弱いかつ抗菌薬に感受性の低い細菌による opportunistic infection が増加しており、これらの弱毒菌も副睪丸炎の起因菌として重要となっている。そこで今回著者は、実験的副睪丸炎の作製に *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. marcescens* および *E. coli* を使用した。しかしこのような弱毒菌による実験的副睪丸炎の記載は、文献上ほとんどみられず、著者の調べえ

た限りでは、わずかに伊東ら¹¹⁾の白癰菌の耳静脈内投与により白癰菌性副睪丸炎を発生させることに成功した報告と新国ら¹²⁾の放線菌による副睪丸炎の報告、および北村¹³⁾のグラム陽性球菌による副睪丸炎の作製に関する報告をみるにすぎない。

今回の著者の実験では、菌液 0.1 ml を睪丸側に向けて精管内に注入し、精管結紮をおこなうことなしに副睪丸炎の作製に成功し、その炎症の強弱は、接種菌間で差が認められた。すなわち *Ps. aeruginosa* を接種した場合は菌量 10^3 cells/ml 注入時でも副睪丸炎は発生し、つぎに *Pr. mirabilis*, *S. marcescens* の順で、*E. coli* がもっとも炎症が起りにくかった。このように管内性に菌を接種しても、観察期間が3日間と短かったためか、菌量が少ない場合にはその発生頻度に差が認められた。しかし、接種菌量が 10^6 cells/ml 注入すれば、いずれの菌種でも確実に実験的副睪丸炎のモデルを作製できることが判明した。

また、ここで注目すべきことは、副睪丸炎の際に炎症性病変は副睪丸のみならず睪丸にも変化がみられることである。Nilsson ら¹⁴⁾は、ヒトの非特異性副睪丸炎の急性期の睪丸について aspiration biopsy をおこない、病理学的および細菌学的検討を加えており、22例中16例に睪丸の炎症反応と spermatogenesis の低下を認めたとし、急性副睪丸炎後の不妊症の問題についてもたんに副睪丸管の閉塞のみでなく germinal epithelium の破壊も重要であるとしており、Tozzo¹⁵⁾は、片側性副睪丸炎症例の1年半後精液検査をおこない、16例中7例に精子数 2×10^6 以下のものがあり、1例は無精子症であったとし、また motility については16例中3例が40%以下であったと述べている。

今回の著者の成績でも epididymo-orchitis が認められており、菌種によって、あるいはその接種菌量によって睪丸の変化はさまざまであるが、*S. marcescens* による副睪丸炎の際の睪丸では single cell necrosis も認められており、臨床上、一見副睪丸炎のみで睪丸炎の所見がないように思われるものでも、睪丸の変化が存在する可能性もある。それゆえに細菌性副睪丸炎のさいには、睪丸に変化がくるものと考え、適切な化学療法が必要であり、さらに、副睪丸炎治癒後はただちに造精機能を促進する治療を開始することも必要であろうし睪丸に変化がないと思われる症例に対しても長期間にわたり睪丸機能について注意深く観察する必要がある。

結 語

最近の尿路感染症の起因菌の変遷を考え、*E. coli*,

Ps. aeruginosa, *Pr. mirabilis* および *S. marcescens* を用いた実験的副睪丸炎を作製した。

1. 3 kg 前後の雄家兎の精管のみ露出し、睪丸に向けて精管内に 10^8 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 cells/ml とするように調整した菌液 0.1 ml を注入し、注入後3日目に屠殺した。
2. 実験的副睪丸炎の発生は、肉眼的、組織学的に、*Ps. aeruginosa* がもっとも強く、*Pr. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli* の順に炎症反応が強かった。
3. 副睪丸炎の強弱の程度をみるのに point counting method を利用し副睪丸管々腔の拡張の程度から菌種、菌量などの関連を観察した。その結果、*Ps. aeruginosa* を使用した群でもっとも管腔拡大が認められ、ついで *Pr. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli* の順であった。
4. 急性副睪丸炎時には、睪丸にも炎症性変化のほか、spermatogenesis の低下が認められた。
5. 副睪丸組織中の細菌学的検討では、組織学的に高度な変化を起す *Ps. aeruginosa*, *Pr. mirabilis*, *S. marcescens* では副睪丸の各部位で菌が検出されたのに対し、*E. coli* では菌を検出できないものが多かった。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導、御校閲を賜った恩師安藤弘教授、直接の御指導をいただいた白井将文教授、菌を提供下された本学微生物学教室五島瑳智子教授、病理学的検索の御指導をいただいた東北大学抗酸菌病研究所病理学故福田多禾男教授、および御協力下された泌尿器科学教室の諸先生に厚く感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は第68回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Wolin LH: On the etiology of epididymitis. *J Urol* 105: 531~553, 1971
- 2) Harnisch JP, Berger RE, Alexander ER and Monda G: Etiology of acute epididymitis. *Lancet* 1: 819~821, 1977
- 3) Gartman E: The cause of epididymitis. *US Armed Forces Med J* 7: 531~539, 1956
- 4) Rose WM and Maynard JH: Non-specific epididymitis in the military service. *US Armed Forces Med J* 8: 841~845, 1957
- 5) Mittemeyer BT, Lennox KW and Borski A A: Epididymitis: a review of 610 cases. *J Urol* 95: 390~392, 1966
- 6) Gravis RS and Engel J: Experimental pro-

- duction of epididymitis with sterile urine ; clinical implications. *J Urol* **64**: 601~613, 1950
- 7) Heap G: Acute epididymitis attributable to chlamydial infection-preliminary report. *Med J Aust* **1**: 718~719, 1975
- 8) Berger RE, Alexander ER, Monda GD, Ansell J, McCormick G and Holmes KK: *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute 'idiopathic' epididymitis. *N Engl J Med* **298**: 301~304, 1978
- 9) Møller BR and Mardh P: Experimental epididymitis and urethritis in grivet monkeys provoked by *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril* **34**: 275~279, 1980
- 10) Furness G, Kamat MH, Kaminski ZC and Seebode JJ: Epididymitis after the luminal spread of NSU corynebacteria and gram negative bacteria from the fossa navicularis. *Invest Urol* **11**: 486~488, 1974
- 11) 伊藤賀祐・黒田武恒・鹿島良哉・竹内秀義：実験的白癬症の免疫生物学的研究(1) 実験的白癬菌性副睪丸炎. 岐阜医科大紀要 **8**: 3013~3018, 1961
- 12) 新国俊彦・小土肥信良・追川哲雄・山口美光・古池敏純・豊田 栄：家兎の精巣及び精巣上体への放線菌感染実験. 日口腔外科会誌 **14**: 171, 1968
- 13) 北村定治：男子不妊手術後発生する副睪丸炎の臨床的並実験的研究 II. 泌尿紀要 **3**: 404~412, 1957
- 14) Nilsson S, Obrant KO and Persson PS: Changes in the testis parenchyma caused by acute nonspecific epididymitis. *Fertil Steril* **19**: 748~757, 1968
- 15) Tozzo PJ: Semen analysis in unilateral epididymitis. *NY State J Med* **1**: 2769~2770, 1968

(1983年2月28日迅速掲載受付)