

男子性機能障害症の睪丸生検像について

第Ⅱ篇 男子不妊症の睪丸生検像

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

助手 酒 徳 治 三 郎

Testicular Biopsy in Hypogonadal Male

II. Male Sterility

Jisaburo SAKATOKU

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kyoto University.**(Director: Prof. T. Inada)*

Testicular biopsy was performed for 107 cases of sterile male with abnormal seminal finding.

The histological classification recommended divides all testicular biopsy of sterile male into five categories (1) normal mature testis; (2) germ cell aplasia; (3) germinal hypoplasia; (4) spermatogenic arrest and (5) fibrosis of the tubulus. Each histological pattern encountered 9.4%, 49.5%, 21.5%, 12.1% and 7.5% respectively.

Relation between testicular histology and some causative conditions, for example, febrile diseases, mumps and etc., is represented in the Table 4 and 5. Obstruction of the seminal tract was detected only in 9 cases (8.4%), of which gonorrheal occlusion had never seen in my study. As destructive effect of radioactive agents, atomic bombing casualty at Hiroshima were also described.

Comparative research of the histology and spermatoc analysis is tabulated in the Table 6 and 7. Germ cell aplasia was discovered in 64% of the cases with azoospermia, and this percentage is relatively higher than many previous literature.

It is concluded that testicular biopsy has proven to be a valuable diagnostic measure in the management of sterile male.

I 緒 言

従来不妊症と云えば主として婦人の性器障害のみに罪が帰せられる傾向があつたが、受胎生理からも自明の如く男子側の状態も重大な関与を有するわけである。最近の文献によると不妊を主訴とする夫婦の約30~40%、或るものでは60~70%において男子側にその責任があると述べている。

男子授胎能力の3因子としては、①正常の造精機能、②正常な精路および③正常の交接機能

が要求せられ、これらの内の何れかに異常を来しても授胎能力の低下更に消失を見る理である。本症の診断に際しては既往症に対する検討、理学的検査、精液検査、精路レ線撮影、ホルモン測定等が行われていた。著者はCharny等によつて拓かれた睪丸生検法を実施して他の検査成績と比較研究した所、予想以上に本症に対する睪丸生検法の診断的意義は極めて重要である事を知つた。その結果男子不妊症に対する診断にあたつては必須不可欠の検査法であると

考えられる。

以下その実験材料、睪丸生検像所見について記載し、種々の方面より考案を加えたい。

Ⅱ 実験材料および実験方法

1953年より1957年にいたる5年間に不妊を訴えて京大泌尿器科外来を訪れた男子患者177例を診察し、精液検査にて異常ありと考えた症例中より107例に対して127回の睪丸生検法を実施した。

実施方法は第Ⅰ篇にのべた如くである。

尚精液検査以外にも既往症に対する問診を確実にを行い、尿中17KS定量等も症例を選んで行い、比較考案の資料とした。

Ⅲ 睪丸生検所見

不妊症に対して行った睪丸生検は127回であるが、その内第1回の生検像107例について記載する。

不妊症の場合には先づ睪丸組織中では精細管の態度が重要であつて、先づ精細管の所見を中心として検討する必要がある。先づ正常睪丸組織像（前篇）と比較して精細管の径の大きさが正常であるか否かについて検討する。また管径に大小不同があるか否かも観察する。次いで基底膜に注意する。基底膜は正常なものとは菲薄であるがこれが肥厚する場合がある。管腔内は一見して細胞数が少ないか否かを検し、基底部より精祖細胞、第1次精母細胞、第2次精母細胞、精娘細胞が規則正しく排列しているかを観察する。またSertoli細胞と精細胞の比率、管腔内の剝離細胞の有無を注意する。さらに間質と精細管の比率を検し、間細胞の発育状態をも検討する。

以上の観点から男子不妊症の睪丸生検像を組織的に検討を行うと、ほぼ次の様な5つの範疇に分類する事が可能と考えられる。

- 1) 全く正常の成熟睪丸組織像を呈するもの。
 - 2) 精細管は存在するがその中に全く精細胞を缺如するもので、精細胞缺如症 germ cell aplasia と云うべきもの。
 - 3) 精細管内に精細胞をみとめるが、正常のものに比して造精作用が著しく少ないもの。
 - 4) 精細胞は基底膜附近には存在するが、分化の途上で成熟した細胞を形成するにいたらず造精現象停止 spermatogenic arrest と云うべき状態にあるもの。
 - 5) 基底膜さらには精細管の線維化が著明であつて、従つて造精機能も阻害されているもの。
- 以上の分類によつて107例の本症睪丸生検像を類別

Table 1. Classification of Testicular Biopsy in Sterile Male

	No. of Cases
Normal	10 (9.4%)
Germ Cell Aplasia	53 (49.5%)
Germinal Hypoplasia	23 (21.5%)
Spermatogenic Arrest	13 (12.1%)
Fibrosis	8 (7.5%)
Total	107

すると Table 1 の如くとなる。即ち①正常睪丸組織像は10例（9.4%）、②精細胞缺如症53例（49.5%）、③造精機能低下症23例（21.5%）、④造精機能停止症13例（12.1%）、⑤線維化をみとめるもの8例（7.5%）となる。即ち約半数においては精細胞を缺如しているわけである。

次いでこれらの各群の組織学的特徴について記載する。

1. 睪丸生検像正常例

睪丸生検像にて精細管、間質ともに全く異常所見を認めなかつた症例は10例である。此等の症例は何れも無精子症であつて、かつその1例は無精液症である。即ち睪丸生検によつて精子形成がみとめられるので、精路の何処かに両側性の通過障碍を有するわけである。同時に行つた他の泌尿器科的検査即ち理診所見、精液所見、精囊精管レ線像所見、手術所見等によつてその不妊の原因となつたと思われる疾患を次の如く診断した。それによると Table 2 の如く両側性副睪丸結核症6例、右側副睪丸結核、左側精管缺損症1例、両側精管缺損症1例、両側精管閉塞（原因不明）1

Table 2. Etiologic Disease of Sterile Male with Normal Testicular Histology

	No. of Cases
Bilateral Tuberculous Epididymitis	6
Right Tuberc. Epididymitis with Left Aplasia of Vasa	1
Bilateral Aplasia of Vasa	1
Occulsion of Bilateral Vasa	1
Epilepsy	1
Total	10

例、および癲癇症1例であつた。最後の例は精路レ線撮影上では形態学的に著変をみとめなかつたが精神障害による射精障害に基くと考えられる。著者の例では淋菌性副睾丸炎によると考えられるものは1例もなかつた。これら精路通過障害の原因疾患については後述する。

Fig. 1 は33才の副睾丸結核症患者の睾丸組織像で精細管、間質ともに正常像を示している。

2. 精細胞缺如症

本群に属する症例は著者の研究では男子不妊症患者の約半数にあたる49.5%を占めており、最も重要なものである。

睾丸組織像では精細管の直径はやや小さく、特徴的なことは管腔内に精細胞を証明しない事である。基底膜は肥厚せず管腔底部に Sertoli 細胞のみが排列している。間質は比較的増加している様に見えるが正常であつて尿中性腺刺激ホルモン量は正常と云われる。本型は精細胞缺如症 germinal aplasia と云われ、また Sertoli cell only syndrome と呼ばれ del Castillo 等が記載した(1947)ので del Castillo 症候群とも唱える。

類似した組織像を示すものに Klinefelter 症候群がある。本症では間細胞が肥大して所によつては腺腫状を呈し、臨床的には女性乳房をみとめる場合があると云う。しかし Howard 等はこれも比較的の増加にすぎないと述べている。

本症の原因としては先天的のものと後天的の2説がある。del Castillo 等は本症は先天的の欠損であると唱え、最近 Bradbury 及び Bunge も性クロマチンに基いて検討を試みている。又一方後天的の説では種々の理学的刺激によつて精細管に斯様な変化を来すとも云われる。著者は後述する様にこの両者を含めて現在は精細胞缺如症と解してよいものと考え。

Fig. 2 は28才の無精子症患者より得た定型的な精細胞缺如症の像である。

3. 造精機能低下症

約1/5のものにみとめられるもので、造精機能はみとめられるが一般に細胞数が少なく、hypospermatogenesis 又は germinal hypoplasia と云う状態である。精細管腔の直径もほぼ普通であつて、同細胞も正常にみとめうる。一見して老年者の睾丸組織を彷彿とさせるが、血管に老人性変化をみとめない。

Fig. 3 は37才の不妊をうったえる患者の睾丸生検像であつて、精細胞の減少をみとめる。

4. 造精機能停止症

13例(12.1%)にこの像をみとめる。造精機能は精子の形成を見ず、その各段階において停止をしめし、細胞は腔内に脱落して行く像を呈する。この状態は1942年 Engle が変死体で発見し、germ cell arrest 又は germinal arrest, spermatogenic arrest と呼ばれる。即ち管腔内精細胞の分裂障害のみであつて、Sertoli 細胞、間細胞には異常をみとめない。又基底膜の肥厚も見られない。この様な所見は1939年 Smith による下垂体別出ラットの睾丸組織像に類似している。これに FSH を投与すると正常に復すると云われている。しかし人間では特に性腺刺激ホルモンの低下は見られない。

Fig. 4 に30才の無精子症患者の造精機能停止症所見を見す。

5. 基底膜線維化症

正常の精細管は極めて菲薄な基底膜で間質と界されているが、この状態では基底膜にヒアリンが沈着し線維化を来し、ために精細管直径は大小不同となり造精作用が阻害されて乏精子症さらに無精子症にまで発展する。線維化は常に進行性であると云われる。間質は著変をみとめないのが普通であるが、精細管が萎小すると比較的肥大する如き像を呈する。著者の自験例ではこの状態を8例(7.5%)にみとめた。

原因に対して現在定説はないが、Hemphill 等は精神分裂症および視丘下部の疾患でみとめたとのべている。著者の例ではかかる精神障害をみとめた例はない。Fig. 5 に31才無精子症においてみとめた線維化像を示す。

Ⅳ 病 因 的 考 察

男子不妊症の病因的研究は現在尚不明の点が多く、数多くの報告にもかかわらずその核心に至っていない。1943年中野の報告によると、云わば特発性不妊症とも云うべきものが100例中41例の大部分を占め、淋菌性副睾丸炎21例がこれに次いでいる。また飯塚によると男子不妊症818例中では明らかな病変を認めないもの404例で最も多く、次いで淋菌性副睾丸炎122例、熱性疾患98例、流行性耳下腺炎54例、肺結核42例、急性伝染病23例、副睾丸結核18例となつている。しかしこれらの報告においては睾丸生検法その他の精密検査を実施していない。

著者は睾丸生検法を施行した107例の男子不妊症患者に対して既往症として本症に関係ありと考えられる疾患を検索したがその結果を Table 3 に示す。既往症で最も多いものはマラリア既往11例であり、その他

Table 3. Previous Related Conditions with Sterility

	No. of Cases
Malaria	11
Mumps	5
Gonorrhea	4
Atomic Bombing Casualty	2
Paratyphus	2
Dysentaria	1
Weil's Disease	1
Radio Isotope Technician	1
Tuberculous Epididymitis	1
Spinal Lesion	1
Total	29

の熱性疾患としてはパラチフス2例、赤痢1例、Weil病1例となっている。その他流行性耳下腺炎5例、原爆罹災2例、放射性同位元素使用技術者1例、脊髄疾患1例である。また閉塞性疾患として淋疾4例および副睪丸結核症1例がある。

以下これらの既往症を中心に論をすすめたい。

1. 精路通過障碍

上記の如く既往症としては淋疾4例、副睪丸結核1例となっているが実際検査を行った結果ではTable 2の如く両側副睪丸結核症6例、右側副睪丸結核兼左側精管缺損症1例、両側精管缺損症1例および両側精管閉塞1例となっている。即ち107例中9例であつて8.4%にすぎない。Howard, Simmons 及び Sniffen によると109例の睪丸生検法によつて33例に閉塞をみている。その内19例は淋疾で、結核性副睪丸炎1例、精管缺損5例となっている。しかし著者の例では通過障碍による不妊は全例中の8.4%で、斯の如く極めて少ない事は注目すべき事である。次いでこれらの原因疾患の内重要なものについて記載する。

1) 副睪丸結核症。

既往症として副睪丸結核症を経過したものは全例中僅に1例のみであつて、結核のため3年前他医によつて右副睪丸剔除術を受けた例であつたが、当科において検査の結果では反対側の精管缺如を診断した。他の両側性副睪丸結核症の6例は全例とも局処の変化は気がつかれずに不妊のみを訴えて来院したものであつた。斯様な無自覚症性の副睪丸結核症は本疾患の慢性

臨床経過よりも理解される。また両側性の発症は全副睪丸結核症の約半数であり、かつ発病が青年期に多いので不妊症として発見されるものと考えられる。

此等6例について精液検査を行ったが、全例とも無精子症であつて、その3例に顕微鏡的に白血球を、また1例に赤血球を証明した。しかし結核菌は塗抹染色標本では証明されなかつた。

これらの全例において睪丸生検像は正常であつた事は既述の如くである。

2) 淋菌性副睪丸炎

精路通過障碍の原因として最も重要視されていたのが淋菌性の副睪丸炎であつた。例えば中野による不妊100例中の淋菌性副睪丸炎21例、飯塚の818例中の122例、Howard 等による109例中の19例等である。しかし最近においては種々抗生剤の発達によつて淋疾が治癒し易くなり、副睪丸炎まで波及する症例は激減し、京大泌尿器科外来患者において本症は最近3年間にわづか4例を算する稀な疾患となつた現在、今後の不妊症における淋疾の地位は転落の一步をたどるものと考えられる。実際最近における文献では Sharman, Sandler 等によると全男子不妊症の約2%と云われる。

著者の経験によると4例の患者に淋疾の既往があるが、此等の全例とも尿道炎のみで治癒し、両側性の副睪丸炎まで進展したものはない。全例とも無精子症であつて、睪丸生検によつてその3例は精細胞缺如症、他の1例は造精機能停止症と診断した。故に此等の症例の不妊の原因は淋疾と何ら関係のないものと考えられる。

3) 精管缺如症

本症は1775年 John Hunter による記載を初めとするが、その後両側性精管缺如症々例が Priesel, Boeminghaus, Keshin および Pinck, Merren, 高井・小野田等により報告されている。他の泌尿生殖器の奇型を伴う場合もありうるがその他の場合は不妊のみが唯一の症状となる。Mazer 及び Israel によれば308例の男子不妊症中45例は閉塞性のものであつて、その内4例は先天性缺如であつた。Foss および Miller は200例の男子不妊症中本症の3例を発見している。Charny, Simmons は無精子症の5%に、Michelson は4%に、また Sandler は3~5%に本症を証明すると記載し、1949年に行われた Conference on Sterility で Tulloch は本症は在来考えられていたものよりも多いとのべている。

著者は28才の無精子症の1例において本症を診断

し、睪丸生検を行い睪丸組織には異常をみとめなかつた。尚更に1例の無精子症を診察して両側精管缺如症と診断したが遺憾ながら睪丸生検を行う機会を失した。故に我が教室では全男子不妊症177例中2例即ち1.1%を占めるわけである。

尚片側性のものとしては前記副睪丸結核症に合併した1例の他に、不妊とは関係なく血精液症を訴えて来院した20才の学生に更に1例発見している。

2. 流行性耳下腺炎

流行性耳下腺炎にて両側急性睪丸炎を併発した後に後遺症として男子不妊症となる事がある。流行性耳下腺炎の際に睪丸まで波及しかつ両側性であるのは Wesselhoeft によると約3%に止まり、かつ Sandler が唱えている如く両側急性睪丸炎を生しても自然治癒があり得、すべてが不妊となると限らないと云う。しかし流行性耳下腺炎は甚だ普遍的な疾患であるため後遺症発現率は低くてもその絶対数は可成りにのぼる訳である。

睪丸組織像は急性期のものに関しては Gall の、睪丸萎縮のものについては Werner の記載がある。急性期においては肉眼的に腫大、発赤、局处温度の上昇、圧痛を証明する。組織学的には間質血管の充盈、浮腫、円形細胞浸潤等をもとめ、精細管はそのために変性を来す。即ち精細胞の数が減じて造精機能も全く阻害せられるにいたる。

著者は急性期の流行性耳下腺炎症睪丸炎の生検像を得たのでここでのべる。患者は未婚24才男子であつて、約1週間前より発熱、耳下腺の腫脹があり、2日前より右側陰囊内容の腫大を来して牽引痛をうったえる。視触診にて右側睪丸が鶏卵大に腫大しているのをみとめた。左側は外診上正常である。精液検査にては乏精子症にて精子の運動性不良であつた。睪丸生検によつて Fig. 6 の如く精細管の変性と間質内の細胞浸潤をみとめた。

急性期が経過し去ると循環障害は恢復するが一度侵された精細管は再生し難く、終に睪丸萎縮の状態となる。

自験例5例の内組織学的に精細胞缺如症と診断したものが4例で、他の1例は基底膜に高度の線維化像を認め、全例とも無精子症であつた (Table 4)。

3. 有熱性疾患

造精機能が睪丸温度の上昇によつて障害をうけ易い事は古くより知られており、福井の所謂熱睪丸の研究がある。即ち温度上昇によつて精細管の退行性変性を容易に発生するが、間細胞は熱に対する抵抗が強く侵

Table 4. Testicular Histology in the Case of Mumps Orchitis

Testicular Finding	No. of Cases
Normal	0
Germ Cell Aplasia	4
Germinal Hypoplasia	0
Spermatogenic Arrest	0
Peritubular Fibrosis	1
Total	5

されない場合が多い。停留睪丸の場合に造精機能が減退している原因の一つにやはり睪丸温度の上昇がとり上げられている。

有熱性疾患に罹患したものの中に男子不妊症が発現する事は古くより知られ数多くの報告に接する。著者も自験例の既往症調査によつてマラリア11例、パラチフス2例、赤痢および Weil 病の各1例計15例の有熱疾患々者を算している。これらの睪丸組織像所見では精細胞缺如症9例、造精機能停止症3例、造精機能低下症2例および基底膜線維化1例をみとめる (Table. 5)。

Table 5. Testicular Histology in the Case of Febrile Diseases.

Testicular Finding	No. of Cases
Normal	0
Germ Cell Aplasia	9
Germinal Hypoplasia	2
Spermatogenic Arrest	3
Peritubular Fibrosis	1
Total	15

熱性疾患の他に Nelson, Sandler 等によると特別な騎馬ズボン常用者等に睪丸温上昇による不妊症を来すとの記載があるが、著者の例ではみとめなかつた。

4. 放射線障害

温熱刺激に対して鋭敏な様に、物理的的刺激をの一つの放射線に対しても精細管は容易に反応をしめし、この事は Morttram 等をはじめ多くの文献によつて証明されている。現在の如く応用原子学、放射線学の発達の上にある状態では、生殖器に対する放射線障害

は益々重要な問題になりつつある。

著者の例ではレントゲン線障害は1例もみとめなかった。しかし原子爆弾被災2例および放射性同位元素使用技術員にて不妊を訴える1例を経験したのでこれらの症例についてのべる。

症例1. 昭和20年8月6日広島において原爆に被爆した。爆心地より1.2kmの位置で罹患後軽度の急性原爆症となつたがその後は検血所見正常であつた。被災後2年目に結婚、その後7年間不妊であつたので妻が婦人科医において受診した所異常はなく、夫の無精子症を指適されて来院した。被爆後9年、34才である。その時外診上には異常はなかつたが睪丸生検にて高度の基底膜さらに精細管の線維化をみとめた(Fig. 7)。

症例2. 28才の患者で結婚後2年の不妊をうつたえて来院した。広島で原爆に被爆しその後11年を経過している。爆心地より5.5kmの距離にあつて血液検査等にて異常所見をみとめた事はなかつたと云う。外診上異常所見はなく精液量は3.0cc、精子数 $49 \times 10^6/\text{cc}$ の乏精子症であつた。睪丸生検像では精子形成機能低下をみとめた。

症例3. 30才の農事試験所の技術者であつて6年間不妊である。約1年前に研究に際して P^{32} を使用した事があると云う。外診上異常なく、無精子症であつた。睪丸生検法にては典型的な精細胞缺如症であつた。しかし本症は放射性同位元素使用の時期からして、これとは恐らく関係のないものと考えられる。

更に36才の獣医師で精管切断術を希望して来院したものがあつたが、本例も広島で被爆をしているが、既に戦後3児があり、かつ睪丸生検像は正常であつたので対照例の1つとして取扱つた。

5. 脊髄損傷

脊髄損傷によつて交感機能が障害をうける事は古くより知られていたが、1948年以降にHorne, Paull, および Munro, Cooper および Hoen, Stemmermann, Weiss, Auerbach および Friedman 等の多くの学者によつて睪丸組織に逆行性変化が発現することが記載される様になり、注目を引くにいたつた。またRoseによると腰部交感神経節剔除術後にも同様の所見を呈する事があると云う。Kuntzは神経切断によつて精細管上皮の変性を来すが、間細胞はかえつて肥大すると述べBors等は脊髄損傷部位の高さによつて睪丸障害の程度を異にするとのべている。

外傷による脊髄損傷の症例は経験しなかつたが、37才男子にて脊髄炎のため両下肢麻痺による歩行障害、軽度の排尿障害、陰萎および不妊をうつたえる症例に

ついて記載する。精液採取不能のため前立腺精囊圧出液にて鏡検を行つたが精子をみとめなかつた。睪丸生検像では精細管径はやや小さく、かつ細胞成分が減少していつ造精機能低下症と診断した。しかし間細胞には変化はみとめられなかつた(Fig. 8)。

6. 小 括

男子不妊症について文献的にその病因的考察を加えると共に自験例について検索を行つた。

精路通過障害による不妊症としては文献上では全症例の30~10%の多きにのぼるが、自験例では9例8.4%に止つた。しかもこの内淋疾に起因するのは1例も証明されなかつた。この事実は、抗生剤の発達によつて淋疾の合併疾が激減している事を示しているものと考ええる。この意味で精路通過障害による不妊症は減少の傾向にあると思われる。一方精管缺如症の如き先天性奇型が目される様になるであろう。

感染性の病因として耳下腺炎は重要であると考えられ、他の高熱性疾患と共に精細胞変性の原因と考えられる。またこれらの症例の睪丸生検組織の大部分が所謂精細胞缺如症の所見と一致するので、精細胞缺如症は前述の如く、先天的にも後天的にも同一組織像を呈するものと思惟される。

放射線障害に関しては原爆被災の例をとりあげたが、更に症例を加えて検討する必要があると考えられる。

V 精液所見と睪丸生検像の関係

男子不妊症の検査材料として射精された精液は直接妊娠に関係があるので重要であつて種々の方面より研究が行われている。現在にいたるまで多くの研究者によつて精液の正常値に対して種々の意見がある。多くの学者は先づ精液中の精子数を重要視しているが、この場合でも濃度が問題かまたは全射精液中の精子総数が問題かという点では意見が区々である。また正常な精子の比率が妊不妊を左右するとか精子の運動性こそ最も重要であるとの説を唱えている者もある。Farrisによると全射精液中の可動性精子数が最大の因子であると云う。

Meaker, Macomber および Sandersは精子数が $60 \times 10^6/\text{cc}$ 以下では授胎不能であると述べているが、此等の数字は不妊を訴えて治療を求めて来た患者の成績を基礎として出した数字であつて、実際では $60 \times 10^6/\text{cc}$ より少なくても授胎可能であるとされている。即ち Hotchkiss, Breener および Greenkyは既に父となつた200例の成年男子の精液について検査した

所その52例は $60 \times 10^6/\text{cc}$ 以下であつたと云う。また MacLeod は正常父親1,000例中29%は $60 \times 10^6/\text{cc}$ 以下であり、16%は $40 \times 10^6/\text{cc}$ 以下、2%は $10 \times 10^6/\text{cc}$ 以下であつたと報告している。

形態学的検査からすると奇形特に精子頭部の奇形が20~25%以下でなければ不妊であると多くの文献でべられている。しかし Hotchkiss 等の200例の父親の精液検査成績から25%以上の奇形を有するもの5例を発見し、その最高は32%であつたと云う。MacLeod の可妊であつた男子の例では20%以上の奇形混在率を有するものが39%あり、30%以上の奇形混在率を症例の17%にみとめ、更に50%以上の奇形を含むものを3%に証明している。Sandler は奇形混在率90%の可妊の症例を報告している。

精子運動性に関しては更に多くの意見があつて、Mench は授胎に全く関係がないと称する一方、Farris はこれが最大の因子であると強調している。

即ち精液の授胎能力と云う事は、精子自体の種々の状態によつて左右されるのは勿論であるが、一方婦人側の受胎能力の大小によつて左右され易い。故に上述の如くその正常値は学者によつて一定しないものと考えられる。即ち受胎能力とは配偶者双方の受胎能力の和または積と解すべきであつて、たとえ一方が能力が低くとも他方が高ければ受胎可能性が大きくなるわけである。この点より Farris は男子の授胎能力と精子数の関係を次の如くに分けている。 185×10^6 以上: high fertile, $185 \sim 80 \times 10^6$ relatively fertile, $80 \sim 0 \times 10^6$ subfertile, 0: sterile.

著者はほぼ Research Correlating Committee of American Society for Study of Sterility の方法を基礎として精液検査を行つた。即ち可及的に4~5日の禁欲期間をおいた後出来れば手淫または中絶性交にて滅菌ガラス器具に採取させ室温にて2~4時間後に持参させた。コンドームにては粉末があり不適當であるとした。先づ量を測定する。これに次いで新鮮検鏡を行つて精子の存否をたしかめる。無精子症であれば以後の形態学的検査は不能である。精子数は Macomber 液にて稀釈した後に算定する。また奇形混在率は固定標本をカルボールフクシンにて染色した後に算定した。

睪丸生検を実施した107例の男子不妊症に対して精液検査を確実に施行出来たものは92例である。これによると無精子症71例、乏精子症21例であつた。次いでこれらの所見と生検像とを比較検討する。

1. 無精子症

92例の検査例中71例(77.2%)は無精子症であつた。その精液量は平均2.6ccである。

71例の無精子症患者の睪丸生検像所見は Table 6

Table 6. Testicular Histology in the Case of Azoospermia

Testicular Finding	No. of Cases
Normal	8 (11.3%)
Germ Cell Aplasia	46 (64.8%)
Germinal Hypoplasia	0
Spermatogenic Arrest	13 (18.3%)
Peritubular Fibrosis	4 (5.6%)
Total	71

に示す如くである。即ち造精機能正常例は8例(11.3%)、精細胞缺如症46例(64.8%)、造精機能停止症13例(18.3%)、基底膜線維化4例(5.6%)となつている(Table 6)。

Nelson による196例の無精子症の睪丸生検像の分布をみると、造精機能正常例25%、精細胞缺如症35%、造精機能停止症22%および線維化18%となつている。彼の成績と比較すると著者の例では精細胞缺如症が甚だ多数を示める事は注目すべき事実と考える。

2. 乏精子症

乏精子症を示した21例の精液検査成績を Table 7 に示す。精液量は最少1.0cc、最多数3.8ccで平均2.5cc、精液数は最少 $1 \times 10^6/\text{cc}$ 、最多 $61 \times 10^6/\text{cc}$ 、平均 $19.4 \times 10^6/\text{cc}$ となつている。奇形混在率は最低15%、最高83%、平均44.1%となる。

Nelson は426例の乏精子症患者の睪丸生検像をおこなつてその所見を4型に分けている。即ち①上皮剥脱と排列の不規則化。②不完全な造精機能停止症。③局処性の線維化。④造精細胞減少症である。しかし自験例では Nelson の云う如き傾向の所見を有する事もあるが確然とした分類は困難と考え、著者は造精機能低下症 hypospermatogenesis と解した。即ち造精機能低下症の場合には精細胞分裂過程が不規則となつてかつ完全に分裂を完成せぬ細胞が精細管腔内に剥脱するのを処々にみとめる。しかし部位によつては多少とも精子形成が認められるので、これは前述の造精機能停止症とは区別すべきであつて、Nelson の云う不完全な造精機能停止症との表現は不適當の様に思われる。また局所性の線維化も軽度のものが見られる場合があるが比較的問題であつて、これを独立した型とするこ

Table 7. Sperm Analysis in the Cases of Oligozoospermia

Age	Volume	Count (Million/cc)	% of Deformity
34	1.9cc	10	20
27	1.2	5	50
27	2.8	7	60
36	2.7	2.3	70
33	2.5	3	25
34	3.5	8.5 - 9	48
28	2.0	42	83
34	2.4	35	25
28	3.0	49	43
29	3.2	10	63
30	3.0	35	50
38	2.9	30	33
32	3.5	25	30
31	2.5	1.5	30
40	1.0	1.5	42
36	2.0	40	75
33	3.8	25	44
29	1.0	10	50
34	1.6	61	18
31	2.8	1	28
40	2.5	7	40
Average	2.5	19.4	44.1

とはやや困難の様に思われる。

以上の理由によつて強弱の程度こそあれ、自験例を基礎とすれば造精機能低下症と記載するのが便と考えられる。強いて細分類を要するならば精細管内精細胞段階別百分率 percentage of tubules showing various stage of spermatogenesis を求めると合理的であると考えられる。しかしこれは異つた部位よりとつた数枚の標本の数視野から at random に合計100個の細精管を選んでその中に含まれる精細胞を精子にいたるまでの各段階別に区別して観察し、これらの各々を含んでいる精細管の数をもつて該百分率を算出する方法であつて、睪丸生検の場合は標本組織が小さく、充分な精細管数を算定することは困難である。

Ⅶ 尿中排泄17-KS量と睪丸組織像

尿中に排泄される17-KS量の測定はステロイドホルモン代謝に左右されるため、この測定は男子性機能障害症に意義があるものとする。測定方法は Zimmerman 反応の原法に基いた Pearson の流れをくむ三宅氏法に準じた。教室の卜部によると健康成年男子（20～49才の分布は7.02～21.2mg/dayでその平均

値は12.45mg/dayである。

実施したのは Table 8 に示す14例である。即ち精

Table 8. Urinary 17-Ketosteroid and Testicular Histology

Testicular Finding	Age	Urinary 17-KS
Germ Cell Aplasia	37	6.41
	34	14.39
	37	8.75
	35	6.00
	41	9.06
	29	12.5
	33	8.0
Germinal Hypoplasia	34	12.5
	36	8.07
	34	11.2
Spermatogenic Arrest	48	13.46
	41	8.98
Peritubular Fibrosis	37	9.50
	34	10.78

Average of Normal Adult Male :
7.2-21.2mg/day

細胞缺如症7例の17-KS量は6.00～14.39、平均値9.30となつて正常例に比してやや低い値を示す傾向にある。他の造精機能低下症、同停止症、基底膜線維化症では症例は少ないが正常例との差はみとめられないと考えられる。

Albert 等は精細胞缺如症では17-KS量は正常であると記載しているが、Sandler は或るものでは低下を示すと記載している。しかしその原因には触れていない。

Ⅶ ホルモン投与による生検像の変化

最後に少数例ではあるが睪丸生検像に異常所見を有したものに対して男性ホルモン、性腺刺激ホルモンを投与して、その前後における生検像を比較研究した。

1. 性腺刺激ホルモン

下垂体と睪丸が内分泌的に密接な相互関係を有することは周知の事実であつて、下垂体より分泌される性腺刺激ホルモンと睪丸よりの androgen が表裏一体となつて性機能を保つのに役立つ。性腺刺激ホルモンは女性においては卵胞刺激ホルモン follicle stimulating hormone, FSH と黄体形成ホルモン luteinizing hormone, LH があるが男子においては Greep, Evans 等によると FSH を投与すると精細胞

を刺激して造精機能が亢進すると云う。また LH は間細胞を刺激してその内分泌機能をたかめるため間細胞刺激ホルモン interstitial cell stimulating hormone, ICSH とも呼ばれている。

性腺刺激ホルモンの単独使用前後に睾丸生検を行いえた例は1例しか経験しなかったがこの例について記載する。

症例は36才男子で不妊を訴え、精液検査では精液量 2.0cc, 精子数 $40 \times 10^6/\text{cc}$, 奇形混在率 75% で、睾丸生検にては造精機能低下の状態を示していた。本例に対して妊馬血清性性腺刺激ホルモンである Serotropin を5週間にわたって10,000単位を使用した所、造精現象は改善され、精液量 2.5cc, 精子数 $60 \times 10^6/\text{cc}$ 奇形混在率 60% となった。睾丸生検においても好転をみとめた (Fig. 9 10)。本例はその後の治療によって受胎をみたので後述する。

2. 男性ホルモン

体内性 endogenous の男性ホルモン, androgen は精細管の造精機能保持に重要不可欠と考えられるが、体外性 exogenous の androgen は常には有効とは限らない。1935年 Walsh, Cuyler および Mc Cullagh が下垂体剔除によって萎縮するラット睾丸を androgen の投与にて防止が可能であると報告している。Nelson, Smith 等も同様の実験を行つている。Rubinstein および Kurland は人体において testosterone propionate (TP) の少量投与は造精機能を亢進すると説き、また志田も精子数が増加し精子活動性が高まるとのべている。しかし正常動物に対して体外性の androgen を多量投与する事は睾丸の萎縮を来す事実を1928年 Moore および Mc Gee が発表してから学界の注目をひく様になり、Rubinstein および Kurland もラットにおいて TP の 5~10 γ の投与では造精機能は亢進するが、50 γ にてはかえって減退するとのべている。その後、Hockel, Mc Cullagh および Rossmiller 等によって人体においても相当量の androgen は精子数の減少を来すことが知られる事になった。しかしこの変化は一過性のものであるとも云われるが、Heller 等は投与中止後も精細管に器質的な変化を残すと述べ、更に Charny 等は精細管の壊死性変性を来した例をのべている。また Heller および Nelson によると androgen 投与によって尿中性腺刺激ホルモンは減量を示すと云う。

ところが最近多量投与により興味ある現象をみとめる事が明らかになった。即ち Heller およびその共同研究者によって発表された rebound phenomenon

「はねかえり現象」「反発現象」である。即ち男性ホルモンの多量連続投与によつて造精機能は一時的に抑制されるが投与中止後数週ないし数ヶ月にて造精機能は再び旧に復し、かつ従前より精子数が増加する現象を云う。本法は現在最も有効な男性ホルモン投与法と考えられ乏精子症に対する一治療法と考えられる。Underdahl 等は睾丸生検を基礎として TP 50 mg を連日 40~50日間使用する方法をとつている。

自験例としては男性ホルモン剤 少量投与 2例, 多量投与 4例 計 6例の投与前後の生検像にて記載する (Table. 9)。

症例1. 28才。(少量投与例)

無精子症で投与前の生検像では精細胞缺如症で、これに TP 5mg を週2回10本使用した後に精液検査を行つた所、精液所見は改善されずかつ睾丸生検像も不変であつた。

症例2. 34才。(少量投与例)

乏精子症で睾丸生検像では管腔の細胞数は少く、造精機能低下の状態であつた (Fig. 11)。本例に TP 5mg を週2回10本使用した後では尚乏精子症ではあるが精液所見は好転し、また睾丸生検像でも細胞数が増加し造精機能を亢進したものと考えられる (Fig. 12)。

症例3および4, 35才および34才。(多量投与例)

ともに無精子症で精細胞缺如症および基底膜線維化症であり testosterone oenanthate を3ヶ月投与したが精液所見、睾丸生検所見ともに変化はなかつた。

症例5. 37才。(多量投与例)

無精子症で睾丸生検像では軽度の造精機能停止をみとめた (Fig. 13)。Testosterone heptanate (TH) 100mg を週1回、10本投与し、投与終了後2ヶ月にて精液検査を行つた所、精子数 18×10^6 と出現し、睾丸生検像でも著明な改善がみとめられ、細胞は増加し、かつ著明な核分裂像をみとめた (Fig. 14)。即ち反発現象陽性であつた。

症例6. 33才(多量投与例)

精子数 1×10^6 の乏精子症で、睾丸生検によつて造精機能低下症を証明した (Fig. 15)。本例に TH 100mg を週1本10回注射し直後に精液検査を行つた所無精子症となり、かつ睾丸生検法にては高度の造精機能停止を示した (Fig. 16)。さらに経過を追つて反発現象を追求する予定であつたが、患者が来院を中止したので遺憾ながらその後の所見は不明である。

即ち多量投与例では一時的な造精機能障害があらわれるのは確実であり、症例5では反発現象をみとめる

Table 9. Androgen Treatment for Sterile Male

	Before Treatment		Androgen Treatment	After Treatment	
	Seminal Analysis	Testicular Biopsy		Seminal Analysis	Testicular Biopsy
Case 1	Azoospermia	Germ Cell Aplasia	TP 5mg×10 (5 Weeks)	Unchanged	Unchanged
Case 2	1.9cc, 10×10 ⁶ , 20%*	Germinal Hypoplasia	TP 5mg×10 (5 Weeks)	4.0cc, 35×10 ⁶ , 13%*	Improved
Case 3	Azoospermia	Germ Cell Aplasia	TH 50mg×10 (3 Months)	Unchanged	Unchanged
Case 4	Azoospermia	Peritubular Fibrosis	TH 100mg×9 (3 Months)	Unchanged	Unchanged
Case 5	Azoospermia	Spermatogenic Arrest	TH 100mg×10 (3 Months)	3.5cc, 18×10 ⁶ ** 20%*	Improved **
Case 6	2.8cc, 1×10 ⁶	Germinal Hypoplasia	TH 100mg×10 (3 Months)	Azoospermia	Spermatogenic Arrest

* : % of Deformity.

** 2 Months after Cessation of Administration.

事が出来た。

ここで注意を要する事は、かかる男性ホルモン投与による精液所見ならびに睪丸生検像の変化であつて男性ホルモン投与後一定期間は投与前より悪化する如く見える点である。例えば自験例の造精機能停止症の内3例は来院前に既に他医によつてホルモン剤の投与を受けていて、経過を観察する機会に恵まれなかつたので生検組織より造精機能停止症の中に含めたが、実際はそれよりも軽度のものかも知れず、この点充分注意して経過を追う必要があると考える。

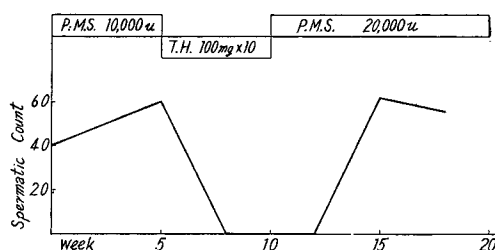
3. 性腺刺激ホルモンおよび男性ホルモン併用例

叙上の事実即ち性腺刺激ホルモンの造精機能亢進作用と、男性ホルモンの反発現象とを更に相乗するため、著者はこれらホルモンの交互投与により受胎成功の1例があるので記載する。

症例は1にのべた36才の男子で先づ Serotropin を週2回、5週間にわたつて10,000単位使用し、その後 T.H 100mg を1週2回、5週間にわたつて投与し、次いで再び Serotropin を10週間20,000単位投与した所、配偶者に無月経が現れ、現在妊娠4ヶ月と診断された。その経過を Fig. 17 に示す。TH 投与開始3週間にて既に無精子症となり、TH 投与を中止してセロトロピン投与をはじめて2週間後においても尚無精子症であつた。所が TH 中止後5週間目には精子数 $62 \times 10^6/cc$ 、精液量 3.1 cc、奇形混在率35%の高位をしめた。治療終了後に月経なく、婦人科室に配偶者を受診せしめた所、妊娠と診断された。

本例は誠に幸運な1例であり、反発現象時の睪丸生

Fig. 17. Rebound Phenomenon



検を実施出来なかつたが、精液所見の改善および前項の症例5同様に造精機能が活発化した事は想像に難くない。

VIII 総括ならびに結語

精液検査にて異常所見をみとみた男子不妊症患者 107例について 睪丸生検法を実施し組織学的に研究を行つた。

組織学的に睪丸組織像を①正常成熟睪丸組織像、②精細胞缺如症、③造精機能低下症、④造精機能停止症、⑤基底膜線維化症の5群に分類するのが實際上便利であると考えた。これらの頻度は夫々 9.4%, 49.5%, 21.5%, 12.1%, および7.5%であつた。

病因の考察にて精路通過障害によるものは僅か9例、8.4%に止り、これは従来の文献より低率である。即ち最近の種々抗生剤による淋疾の早期治療が重要な関係を有するものと思わ

れ、著者の例では淋疾性副睪丸炎の症例は全く証明されなかつた事は特記すべき事実である。性器結核は尙相当重要な病因と考えられる。また精管缺如症についても記載した。流行性耳下腺炎性睪丸炎の既往を有する5例の睪丸組織像では精細胞缺如症4例、基底膜線維化1例であつた、その他に急性期の1例について生検を行へたので、その所見も附記した。

有熱性疾患の既往のあるものではマラリア11例、パラチフス2例、赤痢およびWeil病各1例、計15例であつて、睪丸組織像では精細胞缺如症7例、造精機能低下症2例、造精機能停止症3例および基底膜線維化1例を認めた。

放射線障害と見せられるものの中に2例の原爆罹災者があつた。また脊髓損傷によると考えられる1例についても記載した。

即ち以上の28例は一応不妊を惹起しうる原因と考えられる所見を有したのであるが、これは全症例の26.2%を占めるにすぎず、他の79例、73.8%が原因不明であつて、かつ睪丸生検像に顕著な病変をみとめているわけである。この点については更に将来の研究を待たねばならない。

精液検査の結果無精子症であつた71例の睪丸生検像では正常例8例、精細胞缺如症46例、造精機能停止症13例、基底膜線維化4例であつた。乏精子症患者の睪丸像は一般に造精機能低下症と考えられる。

14例について三宅氏法による尿中17-KS量測定法を実施した。精細胞缺如症では正常例よりやや低い値を示す如くである。

性腺刺激ホルモン投与により、造精機能低下症の1例において睪丸組織像の改善をみとめた。男性ホルモン投与により睪丸組織の変化の経過を追い反跳現象 rebound phenomenon について記載した。さらに本現象応用の1例においては授胎に成功した。

即ち睪丸生検法によつて不妊患者の睪丸組織像を知る事は治療法の選択および治療の有効か否かを決定する上に極めて重要であり、かつ外来検査にて正確に迅速にかつ簡易に行いうるのもその重要性を強調したい。

文献は後篇にゆずる。

最後に終始御懇切な御指導、御校閲をたまわつた恩師稲田教授に深謝する。

各科領域に適用範囲の拡大された

精神神経安定剤
トランキライザー

アトラキシン

一般名メプロバメート

月経前緊張状態、月経困難症、喉頭神経症、神経性頻尿症等にも著効例が報告されています。(文献進呈)



末 25瓦 1,200円 100瓦 4,300円 500瓦 20,000円
錠(200mg)12錠 200円 30錠 450円 100錠 1,200円
500錠 5,000円 1,000錠 9,500円
糖衣錠(50mg)30錠 150円 100錠 450円



第一製薬
東京・日本橋

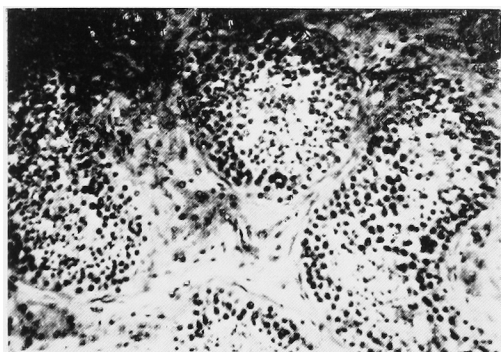


Fig. 1. Normal testicular finding in the case of tuberculous epididymitis.



Fig. 2. Germ cell aplasia.

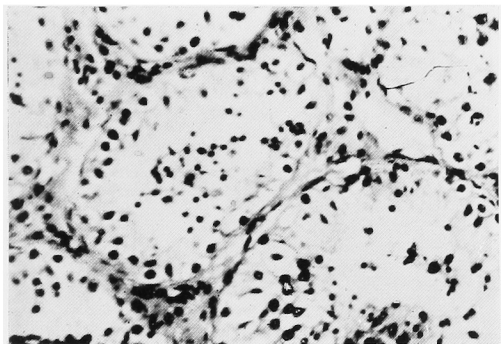


Fig. 3. Germinal hypoplasia

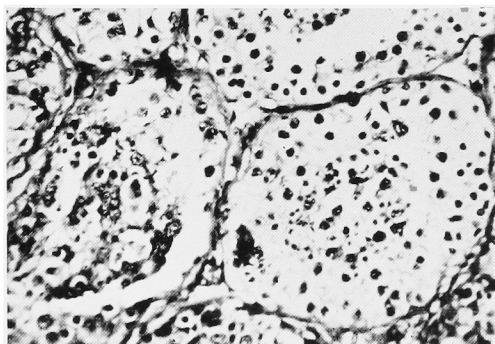


Fig. 4. Spermatogenic arrest



Fig. 5. Peritubular fibrosis.

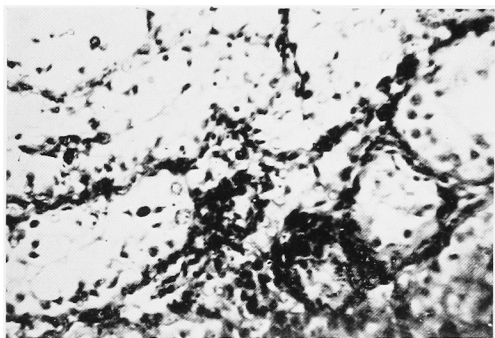


Fig. 6. Mumps orchitis.

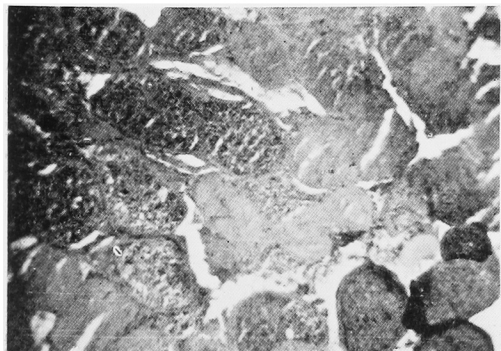


Fig. 7. Atomic bombing casualty

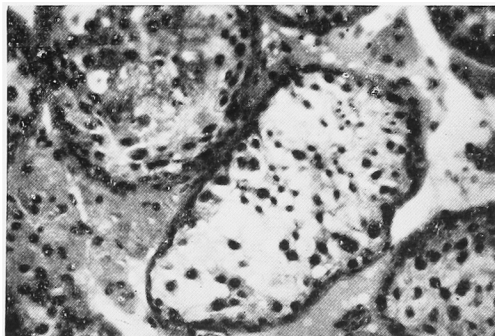


Fig. 8. Spinal lesion

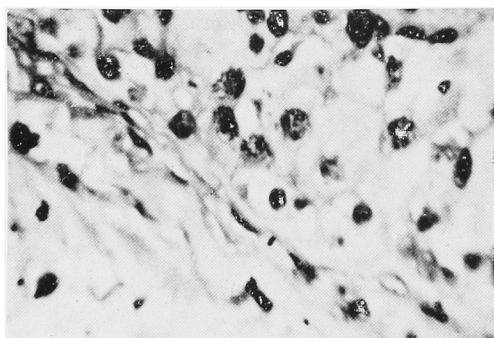


Fig. 9. Hypospermatogenesis before treatment.

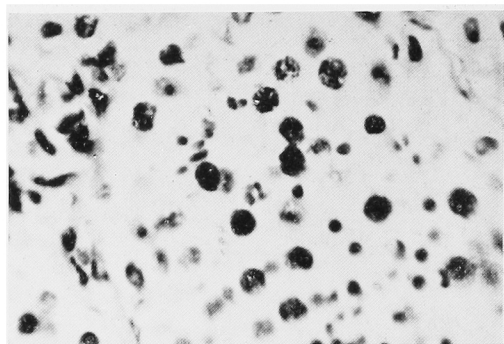


Fig. 10. Same case of Fig. 9, after administration of PMS.

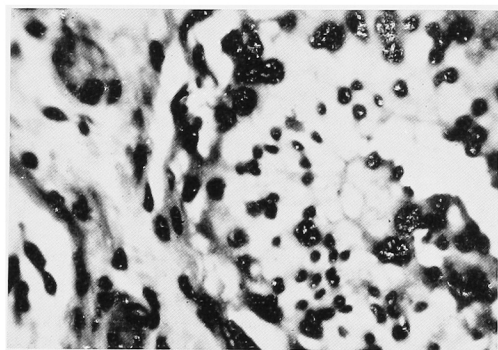


Fig. 11. Germinal hypoplasia, before treatment.

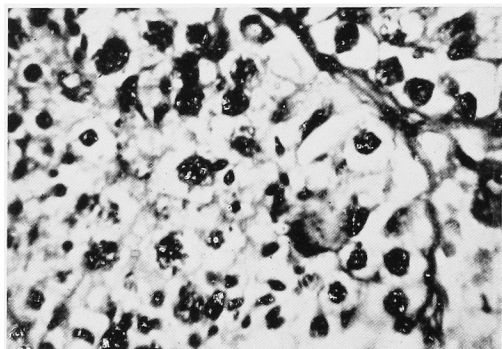


Fig. 12. Same case with Fig. 11, after androgen administration (TP 5mg $\times$ 10).

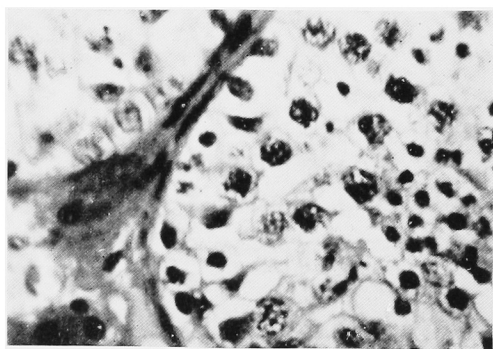


Fig. 13. Spermatogenic Arrest, before treatment.

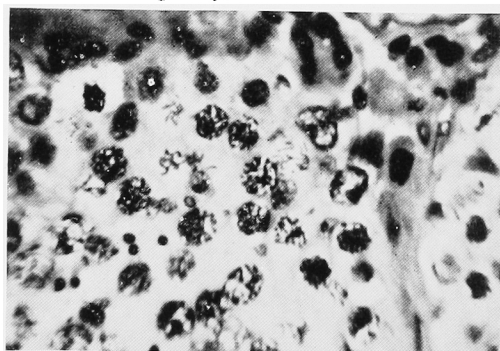


Fig. 14. Same case with Fig. 13. 2 months after cessation of administration (TH 100mg $\times$ 10).

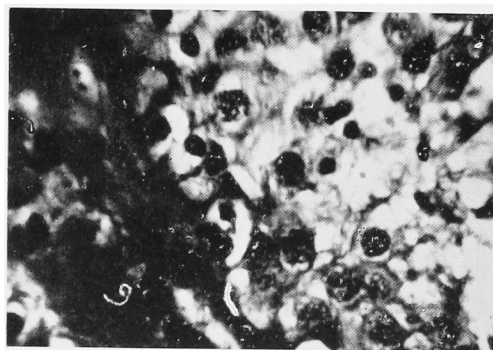


Fig. 15. Germinal hypoplasia, before administration.

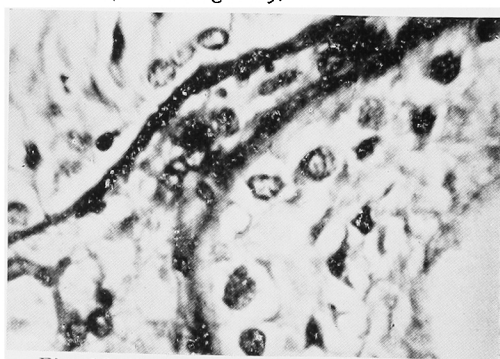


Fig. 16. Same case with Fig. 15, after TH administration (100mg $\times$ 10).