

男子性機能障害症の睾丸生検像について

第 I 篇 基礎的事項

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

I. Basic Introductory Articles

Jisaburo SAKATOKU

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

In a series of my studies, observation on the testicular biopsy of hypogonadal male will be presented. In this present paper, a basic introductory survey is discussed.

Recently, information of the male hypogonadism has been considerably accumulated by the application of testicular biopsy. I undertook 157 times of the biopsy in 130 cases of this condition during past 5 years, however, normal testicular histology through the life span of man is described in this paper.

Review of literature concerning the technique of the biopsy and classification of male hypogonadism, as well as statistical observation on the condition is presented.

I 緒 言

女子における性機能障害に対しては古くから多くの内分泌・生理・病理学者および婦人科学者の観察によつて、その成因・病理・臨床に関して数多くの報告に接する。しかるに男子性機能障害症特に男子性機能低下症 male hypogonadism に関しては、系統的研究は近年にいたるまで比較的困難とされ従つてその業績も一定範囲に限局せられた憾があつた。それらの原因としては女子に於ては月経週期が性機能の重要な指表となる事、Allen-Doisy によつて始められた腔脂膏検査が極めて鋭敏な発情物質の測定法である事、合成発情物質が比較的容易に合成された事等が女子におけるこの方面の研究の発展に重要な役割を演じたと考えられるが、一方男子の性機能は臨床的にも客観的な表現がややもすれば困難であつて、尿中ステロイド類の定量が広く行われているといへども、男性ホルモン自体の定量は容易ではない段階にある。た

だ第二次性徴の変化を目標にした場合や精液の理化学的・形態学的検査が可能な場合にはこれらが研究の指標となるが対象が極めて限定される点で甚だ不便であつた。

この様に男子性機能障害症に対しては決定的な検査法・研究法の確立がおくれたが、最近における性腺刺激ホルモン定量法と睾丸生体組織検査法とは本症の解明に光明を投じたと考えられる。即ち 1940年に Charny によつて創始された睾丸生体組織検査法（以下睾丸生検法と省略する）testicular biopsy がそれであつて、その後 Hotchkiss, Nelson, Heller 等によつて多数の本症々例が検討される様になり男子性機能低下症の病像の解明・分類・予後の判定等に関して本検査法の重要性が認められる様になつた。

著者も従前より男子性機能障害症に対して興味を有し種々の角度より研究を行つて来た。睾丸生検法に関しても 1953 年より実施検討を加え

1957年に到る5年間に174回の経験を得た。その結果いささかの知見を得ることが出来たので、生検像について論述すると共に本症の臨床像、精液所見、内分泌機能検査成績等と比較検討して本検査法の意義について記載する。

本論に入るに先だつて、その重要な基礎的事項として睾丸生検法実施手技の検討、男子性機能障害症の文献的考察ならびに分類、我が教室における本症の頻度・統計的観察等について本篇で論を進めて行きたい。

II 睾丸生検法実施手技について

従来男子不妊症等に対する形態学的検査法の最も重要なものの一つとして精液の顕微鏡的検査が行われて来た。勿論精液所見は直接に男子性機能を窺知するのに重要な一所見ではあるが、単に分泌物の所見を知るのに止り、病像特に睾丸病変に対して明確な解明を与え得る場合は少い。ここにおいて睾丸生検法は極めて重要な役割を占めるわけであつて、本生検法は恰も血液疾患診断法における骨髓穿刺検査法が末梢血液所見を裏付ける如く、男子性機能障害症の診断に貴重な示唆を与えるのである。

生体における組織学的診断法に際しては被験臓器を手術的に露出して組織片を切取する事は確実に目的を達しうが、一般に患者に与える侵襲は大きく、特別の場合を除き診断的操作として用いるのは余りにも不適當である。故に日常の診断的手段として簡単、安全かつ確実を期して行いうる操作として種々の臓器に対する種々の生検法が考案されている。現在では一般に針生検法 needle biopsy が多くの臓器に対して試みられている。針生検法は1893年 Carpenter が肺に対して実施したのが始めであるが、その後の呼吸器に対するレ線診断法の発達とともにすたれ、現在内科領域では肝生検法が広く布及しており、各種の生検計が考案されている。

泌尿器科領域に於ては1920年 Goeller によつて前立腺腫瘍の診断のために生検法が実施された。現在でも泌尿器科では前立腺生検法はその重要性が高く評価されている。その他経尿道的手技による膀胱組織生検法、腎に対する針生検法等が行われている。

次に睾丸生検法手技をのべる。1928年に Huhner は男子不妊症に対して副睾丸精管吻合術を行うに際しては先ず睾丸組織を穿刺針によつて吸引し、その吸引物中に精子が存在するか否かを検査する事は手術の予後判定上極めて重要であると提唱したのが生体にお

る睾丸組織の形態学的検査の初めと考えられる。最近の10数年間に睾丸生検法は Charny, Engle, Nelson, Howard, Heller 等の米国学者によつて広範な研究が行われ、男子性機能障害症の解明に大きな役割を果たす様になつた。実施に際しては種々の組織採取術があつて、本邦においては志田が特殊の睾丸生検用器具を考案して発表している。著者もはじめは Silverman 生検針を使用して睾丸生検法を試みていたが、睾丸実質組織内には結合組織が少く糸状の精細管と疎性の間質とより構成されているため、針生検法によつて得られた組織は破損され易く、かつ充分な組織片を採取する事が困難な場合が多い。また針生検の時にも皮膚切開を要する点、以下のべる著者の実施している方法が特別な器具も必要でなく極めて簡便であり確実であると考えられる。更に男子性機能障害症の診断の方法として同一皮膚切開法より同時に精囊精管レ線撮影法をも行いうる利点がある。著者は現在 Hotchkiss によつて考案された方法に準じて実施している。即ち陰囊皮膚および術者の手指を消毒した後に睾丸を左手にて陰囊皮膚を伸展させつつ確実に把握し、陰囊皮膚に局所麻酔をほどこした後に尖刀にて約5mmの皮膚切開を加える。更に切開を深くして白膜に約4mmの切開を加え、左手にて睾丸を軽く圧迫すると切開創より睾丸実質が圧出される。この組織を鉗で切除し、白膜および皮膚切開創を縫合する。採取された組織片は通常マッチ頭大である。この組織片を直ちに Bouin 液(飽和ピクリン酸 75cc, 40% フォルマリン 15cc, 氷醋酸 10cc)にて固定した後、パラフィン切片としてヘマトキシリンエオジン重染色をほどこして鏡検する。

本法に対する反対論の主なものとしては、他臓器の生検法についても同様であるが、臓器全体の変化を知りえないと云う点である。Kenneth, Walker は異つた部位から採取した生検組織では異つた所見を呈すると唱えているが Charny 等は同一睾丸では異つた部位に於ても同一の組織像を示すと主張している。男子性機能障害症の睾丸病変は後述する様に一般に慢性のものであつて、著者も検索した限りでは睾丸生検法は男子性機能障害症の診断に際しては臨床診断法として必須欠くべからざるものと考えられる。尚睾丸悪性腫瘍症に対しては血行性伝播の危険があるので禁忌とされているが、本論文ではこの点に深く触れる必要はない。

著者の実施している方法は簡便であつて、外来通院患者に対しても危険なく行いうる。實際上自家経験例の殆ど全部が外来患者である。検査後に高度の睾丸痛

を訴えるものがあるが鎮痛剤投与で充分である。また創面感染を予防する意味で適当な抗生剤等を与えるのが好ましい。術後陰嚢内血腫は充分な止血操作および白膜縫合を行えば発生しない。

Ⅲ 実験材料

研究対象となつた実験材料は Table 1. に示す如くである。即ち1953年より1957年に到る5年間に男子性

Table 1. Number of Available Materials

	Testicular Biopsy		Normal Control	Operative & Autopsy Specimen
	Pathological Cases No. of Case	No. of Time		
1953	5	5	1	15
1954	28	40	1	29
1955	25	28	3	35
1956	31	42	12	15
1957	41	42	0	0
Total	130	157	17	94
		174		
			111	

機能障害症として睪丸生検を行ったのは130例、157回である。その間に対照例として不妊の目的のために精管切断術を希望して来院した患者より17回の正常睪丸組織を採取した。以上によつて睪丸生検法実施回数は174となる。その他に対照として手術時または剖検例より得た睪丸組織は94例であるので、対照例の総数は111例となる。先ず病的材料の所見を検索する基礎として、次に対照正常睪丸組織像について記載する。

Ⅳ 正常睪丸組織像

最近における正常睪丸組織像に対する文献としては Sniffen, Albert 等のものがある。睪丸組織の構成要素および発生学的な所見は後述する様に病的睪丸組織

Table 2. Age Distribution of Normal Cases

Age	No. of Cases
0 - 4	2
5 - 9	4
10 - 14	1
15 - 19	2
20 - 29	18
30 - 39	26
40 - 49	16
50 - 59	23
60 - 69	19
Total	111

像の基礎ともなるべきものであるから、年令的に発生学的に検討を加えた。上記の如く精管切除術を施行した場合に同一皮膚切開創より得られた生検組織17例ならびに急性疾患または外傷等による剖検標本および他の泌尿器疾患による手術時に得た94例、計111例の年令的分布は Table 2 の如くである。これらの睪丸組織像を発生学的に年代を追つて変遷をのべて行きたい。

1. 胎 生 期

胎生期睪丸の精細管は径の小さい内腔のない細胞索より成っている。精細管の直径は 50~70 μ で基底膜は極めて菲薄である。上皮細胞は数層をなして緻密に排列しており細胞核は染色質に富んでいる。この幼若な細胞と混じて所々に細胞境界が比較的明瞭な細胞をみると、これは精祖細胞 *spermatogonia* と考えられる。一方間質は精細管に比べて著明に发育肥大を呈しており、上皮性多角形の間細胞 (*Leydig* 細胞) によつて満されている。しかしその細胞体内には成人に於て見られる様な封入体をもとめない。その他の間質組織も幼若である。この胎生期の間細胞の发育は、母体からの絨毛性性腺刺激ホルモンまたは間細胞刺激ホルモン *ICSH* の強力な影響をうけているためと考えられる。

著者の例では真の胎児睪丸を得る事は出来なかつたが両側とも下降した睪丸を満期出産時に窒息した屍体で得たのでこれを Fig. 1 に示す。

2. 新 生 児 期

出生によつて睪丸間質は著明な変化を始める。即ち胎生期に高度に发育していた間細胞が間質より次第に減少し終には全く消失してしまう。Albert 等によると出生直後より退行性変化が始まり、1~2週間で消失すると云う。斯の如き間細胞の退化は新生児の組織から絨毛性性腺刺激ホルモンが減少して行く速度と平行するとの説がある。

3. 小 児 期

上述の出生後の急激な間細胞の退行性変化が完了した以後では、此の時期では間質は静止していて変動は見られず、間細胞と考えられるものは線維芽細胞様細胞 *fibroblast-like cell* 又は間層細胞 *mesenchymal cell* と呼ばれる状態で止まっている。これらは思春期に達して自己の脳下垂体性の性腺刺激ホルモンの刺激をうけるまでは普通の鏡検上では全く変化をみとめない。一方精細管内の精細胞は極めて徐々ではあるが成熟の方向に進む。即ち精細胞は漸次に細胞分裂を重

ね、精祖細胞はその数を増し、6才前後になると精細管基底部に排列する様になる。Fig. 2は交通事故死で剖検された7才の小児の睾丸組織である。

4. 思 春 期

思春期の発現は男子においては相当の幅があり普通14才前後にはじまるが、個体差が強く9~19才とも云われる。

思春期に達すると睾丸組織は成熟に向うわけであるが、この変化は一般に睾丸全体に均一に発現するものと考えられる。脳下垂体の性腺刺激ホルモンの作用によつて、小児期には退縮していた間細胞が再び肥大し、精細管においても造精現象があらわれ、精祖細胞より第一次精母細胞 primary spermatocyte, 第二次精母細胞 secondary spermatocyte, 精娘細胞 spermatid, さらに精子 spermatozoa まで発生する。管腔が形成されて広くなり、Sertoli 細胞も明らかに認め得る様になる。

5. 成 人 期

精細管では精子の形成が旺盛となり、管の内径も大きくなり、管の基底部に接して多数の精祖細胞が存在し、これより精子まで規則正しく排列し、各細胞の識別も容易となつて、精子は Sertoli 細胞に接して存在する。しかし何れの管腔も全く同じ程度に分裂を行っているとはかぎらないと考えられる。

間細胞も全く成熟して、その中にリポイド様物質、色素、晶状質等の封入体をもつ様になる。種々の組織化学的特殊染色法が Nelson, Heller によつて報告されているが、普通の生検法に関しては臨床的にその必要は少ないと考えられる。

26才のプロパリン中毒屍よりえた睾丸組織像を Fig. 3 に示す。

6. 老 令 期

男子における更年期は女子のそれに比して劇然としておらず、睾丸組織像においても特有の変化はみとめ難い。ただ精細管腔の細胞数が減じ、間細胞が極めて徐々に退行する他血管壁の老人性変化をみとめるのみである。

V 男子性機能障害の文献的考察

睾丸は男子生殖機能の根源であつて、周知の如くその主作用は男性ホルモン内分泌機能と精子の産生に2大別され、前者は間質に存在する Leydig 細胞が、後者は精細管が関与している。両構成要素ともに年令的に発育成長を示す事は前述の通りであるが、この2要

素は種々の外的刺激特に物理的刺激に対する感受性を異にしており、一般に精細管の方に先ず変化が現れる事が古くより知られている。例えば福井による熱睾丸の研究や Morttram 等のレ線刺激の実験等より証明されている。實際上人体内においてもこの両構成要素が或は単独でおかされるか又は両者が共に犯されるかによつて病像を異にし睾丸生検所見も異なるわけである。以上の事実に加えて、発病の時期、さらに睾丸病変が原発性か続発性かと言う点で現在まで多くの学者によつて多くの分類法が提唱されている。

男子性機能障害症には一般に機能低下症と機能亢進症の2つの場合が考えられる。しかし機能亢進症としては普通腫瘍化した場合が多く、男子性機能低下症 male hypogonadism と大体同意義に解してよいものと思われる。学者によつては睾丸内分泌機能低下と類宦官症の合併する場合にのみ男子性機能低下症と呼ぶものもあるが、これは狭義のものであつて広義に解釈すればこれらの状態は必発する症状ではない。類宦官症とは思春期前に何らかの理由で睾丸内分泌機能低下を来した場合のみに見られる状態に過ぎない。この意味で睾丸内分泌機能自体には全く異常をみとめないにもかかわらず、精細管の病変のために表われた男子不妊症もこの男子性機能障害の範疇に属せしめても支障ないものとする。次に最近試みられている主な分類法について簡単にのべる。

Heller および Nelson によつて1948年に唱えられた分類法は、その後の多くの分類法の基礎ともなるべきものである。彼等によると先ず性腺刺激ホルモン投与による反応度に基づいて性腺障害が一次的なものが二次的なものかに区別し、さらに睾丸生検像および発病時期によつて細分して8亜型を確立している。本分類法は男子性機能障害の研究に一大光明を与えたがその一面多少の短所をも有していた。即ち性腺刺激ホルモン投与による反応を判定するには相当の長時日を要し、睾丸生検法によつて分類をするよりも診断に要する期間が長い事、分類が理論的に過ぎていて現在発見されていない様な型の病像をも分類中に含めている事等の不利な点がある。

次いで1950年に Howard, Sniffen, Simmons および Albright は性腺刺激ホルモンの定量を基礎として分類を行っている。彼等によると先ず卵胞刺激ホルモン FSH の定量を行つてその成績により低 FSH 性、高 FSH 性および正常 FSH 性の3群に大別し、小区分は Heller 等と同様に睾丸生検像、発病時期、臨床像等によつて行っているが Heller 等の分類よりは実

際的と考えられる。しかし FSH の定量自体が比較的困難であつて、しかも FSH のみで分類をしている点に反対している学者がある。

その後1953年に Mayo Clinic の Albert 等は睪丸生検像を基礎としてこれを4群に分ち、さらに原因、臨床症状、ホルモン定量等によつて細区分をこころみている。即ち睪丸組織像における間細胞の態度は、個体中の性腺刺激ホルモンの示表であると考え間細胞所見によつて大区分を行っている。

著者も既に1953年より男子性機能障碍症患者に対して睪丸生検法を実施し、睪丸組織像を基礎とする分類法に興味を有していた。従つて鋭意努力して広く各種の男子性機能障碍症の睪丸生検を試みた。しかし実験症例130例中直接不妊の關係のあるもの107例の多きを算するにいたり他の型は極めて少数に止まり、為に睪丸生検所見を基礎として男子性機能障碍症を分類するにはやや不備の点があるのを恐れ、本論文では以下分類法については細述しない。著者は以下臨床的立場を出発点として、各々の本症患者の睪丸組織像について論をすすめ、これを原因的方面、治療的方面等から検討を加えて本検査法の重要性を強調すると共に研究によつて得た知見をのべたい。以下第Ⅱ篇では男子不妊症について、第Ⅲ篇においては諸種脳下垂体機能不全時における生検像を、第Ⅳ篇では停留睪丸症について記載する。

Ⅶ 我が教室における男子性機能障碍症の統計的観察

最後に男子性機能障碍症に関する統計的考察を加えて参考としたい。

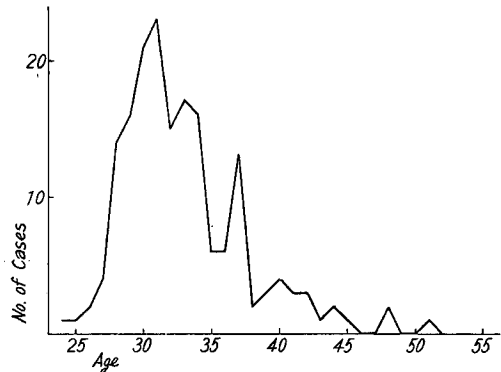
泌尿器科領域において本症の範疇に属する疾患は可成りの数にのぼる。その内主なものは男子不妊症と外

性器の發育異常の2症であり、その他は陰萎等となる。1951年より1957年にいたる7年間に京大泌尿器科外来を訪れた本症患者の分布を Table 3 に示す、即ちこの期間の男子性機能障碍患者総数は 495例であつて、全男子外来患者数9506例の5.21%を占めている。各年度別に観察すると逐年増加の傾向を有する。この内男子不妊症は177例、外性器發育異常193例となつてゐる。

1. 男子不妊症

1951年より1957年にいたる7年間の不妊症患者数は177例であつてその年令的分布は Fig. 4 に示す如く

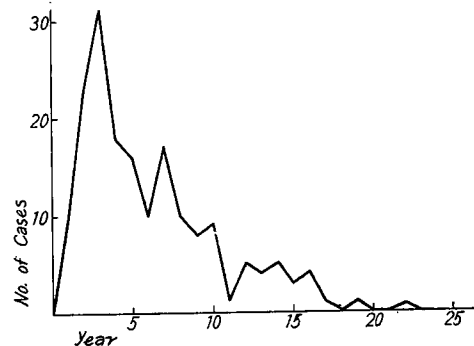
Fig. 4. Age Distribution of Sterile Male



である。即ち最低24才より最高51才におよび20才代38例 (21.4%)、30才代 122例 (69.0%)、40才代16例 (9.0%)、50才代1例 (0.6%) となつており、30才代が過半数を占める。平均年令は 32.9才 となつてゐる。

結婚後より初診までの期間は最短4カ月より最長22年までの広範囲にわたるがその分布を Fig. 5 に示

Fig. 5. Postmarital Interval of Childless Couple



す。即ち結婚後5年までのものは98例 (55.4%) で約半数を示しており6~10年54例 (30.5%)、11~15年

Table 3. Population of Patient with Hypogonadism

	Total No. of Male Patient	Hypogonadism			Total
		Sterility	Malformation & Hypoplasia	Miscellaneous	
1951	1031	15	11	13	39(3.78%)
1952	1133	13	8	18	39(3.44%)
1953	1212	13	13	29	55(4.54%)
1954	1416	25	35	26	86(6.07%)
1955	1448	37	41	18	96(6.63%)
1956	1608	33	44	11	88(5.47%)
1957	1658	41	41	10	92(5.55%)
Total	9506	177	193	125	495(5.21%)

18例(10.2%), 16~20年6例(3.4%), 21~25年1例(0.6%)と経過年数とともに減少している。平均は6.2年である。

不妊を主訴として当科を訪れる患者の大多数は、先ずその配偶者が婦人科医の診察を受けており、婦人科医による精液検査の結果異常を発見されて当科に紹介されたものである。即ち177例中過去において精液検査を受けていない症例はわずか17例(9.6%)に過ぎず、更に配偶者が未受診のものは僅に6例(3.4%)に止った。故に当科における不妊を主訴とする患者の異常所見発見率は驚くべき程高率であつて、著者および他医によつて精液検査をうけた168例中、精液に全く異常をみとめなかつたのは3例のみであつた。精液検査を実施出来なかつた9例中1例は臨床上両側副睾丸結核症と診断したが、他の8例は診断不明のままとなっている。従つて精液所見に異常をみとめた症例中107例に睾丸生検法を施行し、すべての例に何らかの所見を得た。

2. 性器發育異常症

性器の發育異常を訴えとして来院した患者数は193例であつて、その疾患別の分類はTable 4の如くで

Table 4. Genital Anomalies & Malformations

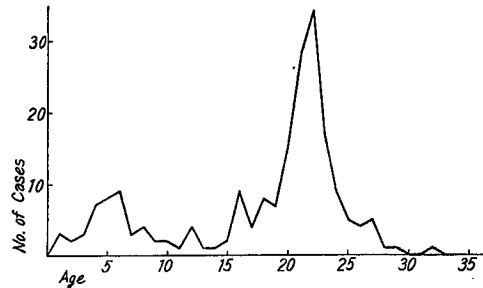
Disease	No. of Cases	
Phimosis	51	110
Hypospadia	30	
Micropenis	29	
Cryptorchism	43	50
Testicular Atrophy	7	
True Hermaphroditism	1	4
False Hermaphroditism	3	
Eunuchoidism	8	16
Fröhlich's Syndrome	6	
Achromegalia	2	
Miscellaneous	34	
Total	214	

ある。その主なものは陰茎に関するもので包茎51例、尿道下裂30例、倭小陰29例計110例と過半数を占めている。睾丸のものとしては停留睾丸43例、睾丸萎小7例、計50例、真性半陰陽1例、仮性半陰陽3例、類宦官症8例、末端肥大症2例、Fröhlich症候群6例等で

ある。疾患数が214となつているのは同一症例で2ヶ以上の合併症を含むため(例えば尿道下裂と停留睾丸)である。

年令的分布をみるとFig. 6の如く6才を中心とす

Fig. 6. Age Distribution of Patients with Malformation & Hypoplasia of Genitals.



る小児期および22才時後の青年期の2つの山を呈しており、かつ後者が圧倒的に多数を占めている。即ち幼児期のものは先天性異常が多く、青年期のものは第二次性徴の異常を認めるものが多いのは当然の理である。最年長のものは32才の末端肥大症を伴う性器發育不全であつた。

Ⅶ 総括ならびに結語

男子性機能障害症に対する診断法として、著者はその137回の睾丸生検法を実施した。本篇においてはこれらの病的状態解析の基礎となるべき諸事項について検討を加えた。

即ち先ず睾丸生検法実施手技に関して歴史的に記載するとともに、現在著者の行つているHotchkiss法に準じた実質切除法が最も实际的でかつ確実であるとの結論に達した。

次いで病的睾丸組織像の理解の基礎として対照例について正常像を年代別に記載した。

また本症の分類法の主流と考えられる Heller, Nelson, Howard, Albert等の文献について検討を加えた。

最後に男子性機能障害症に関する教室最近7年間の統計的観察を行つた。

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。

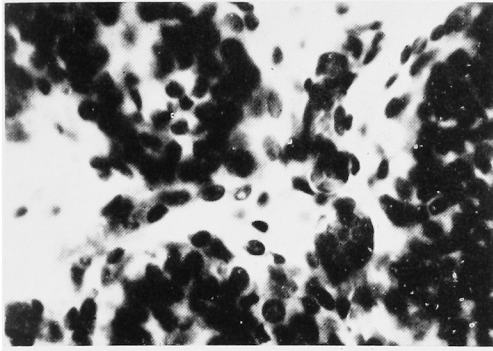


Fig. 1. Testis of new born.

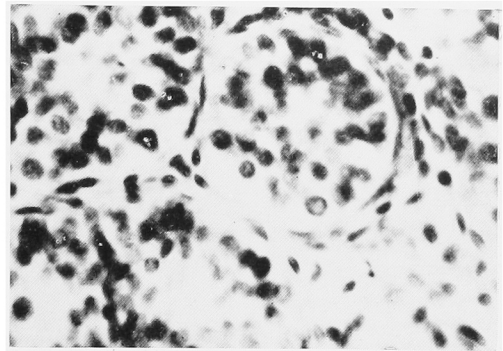


Fig. 2. Testis of 7 aged boy

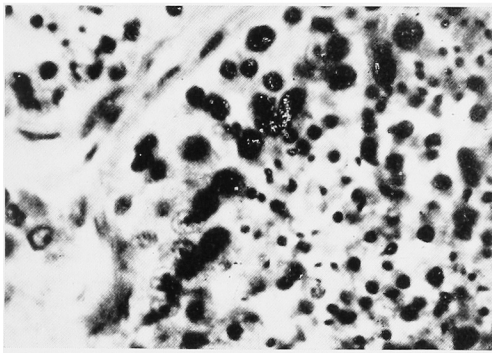


Fig. 3. Mature testis

<ドイツ・シェーリング社製品> *Schering*

尿路・血管造影剤

尿 路・脳血管・心臓血管・大動脈・四肢血管等

ウログラフインは造影率が高く、しかも像の鮮明な特徴を有する新しい造影剤で、特に耐容性が優れ、脳血管其の他各種血管造影にも広く使用されています。

成分 N,N'ジアセチル・3, 5・ジアミノ・2, 4, 6・トリヨード安息香酸のナトリウム塩及びメチルグルカミン塩

ウログラフイン

包装 60% 20cc 1管・5管 76% 20cc 1管・5管 ©健保採用

東京都中央区日本橋本町2-5 日 獨 薬 品 株 式 会 社 大阪市東区伏見町3-25

★文献贈呈

UG-817