

シンポジウム 7: 小児泌尿器疾患におけるそもそもとまっとう

停留精巣の手術時期に関するそもそもとまっとう

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

白石晃司*・松山豪泰

(受付日: 2021 年 11 月 22 日)

抄録:

停留精巣の手術時期は、整容性の改善が目的であった 4~6 歳から、現在では妊孕性の温存目的のため乳児期にシフトした。生後 6 カ月以降は、精巣の自然下降は期待できないという疫学的調査をもとに、我が国の停留精巣診療ガイドライン (2005 年) では 1 歳前後~2 歳, AUA (2014 年) および EAU/ESPU (2016 年) からは 6 カ月から 1 歳 6 カ月, などと手術時期の低年齢化が生じている。2 歳以降の停留精巣においては、組織学的にも精祖細胞数の低下が報告されており、早期手術の妥当性を支持するが、最も重要な手術時期と父性獲得についての報告については、十分なエビデンスがあるとは言い難い。活発な精細胞の DNA 合成や細胞分裂が存在するが故に、精巣温は 34 度前後に保たれる必要があるが、そもそも精子形成が未発来 of 乳児の精巣は冷却され、術後の精巣温は本当に低下しているのか? 我々は手術前後の精巣温を測定することにより、精巣の位置が高いほど精巣温の上昇を認め、手術により低下することを報告した。乳児期において早期に手術を行うことは、現在のところ理論的にはまっとうであると考えられる。今後、手術時期の低年齢化と父性獲得についてのエビデンスが蓄積される必要がある。(西日泌尿. 84: 471-474, 2022)

キーワード: 停留精巣, 手術時期, 精巣温

緒 言

停留精巣に対する精巣固定術は我が国のガイドライン¹⁾では 1 歳前後から遅くとも 2 歳までとされており, AUA²⁾および EAU/EAPU ガイドライン³⁾では 6~1 歳 6 カ月を推奨している。主に精巣下降の時期に関する疫学研究および精巣の組織学的変化に基づいてこれらの手術時期の推奨に至っているが、将来的な精液所見や父性獲得についてのエビデンスは非常に弱い。手術時期についての妥当性とその根拠について考察する。

活発な精子形成を維持するために、精巣温は体温より低いといわれている。そもそも精子形成が未発来 of 乳児の精巣において、精巣温は低値であるべきであろうか。また停留精巣では本当に精巣温が高く、固定術により低下するのであるか。そのような精巣の生理学的側面も含め、停留精巣のまっとうな手術時期について考察する。

手術時期に関する根拠と現状

1975 年の American Academy of Pediatrics (AAP) ガイドラインにおいては、停留精巣による整容性の問題点を改善するために、当時の小児麻酔の安全性の未確立も相まって、4~6 歳の手術時期を推奨している。その後停留精巣の下降時期に関する疫学調査のデータが蓄積により、生後 6 カ月以降の下降は極めて稀であることが判明し、1996 年の AAP ガイドラインにおいては 6~12 カ月での固定術を推奨している。その後、固定術時に施行された精巣生検組織を用いた研究により、停留精巣においては 1 歳ごろから精細胞 (主に精祖細胞) の数が低下し、2 歳以降ではその数が下降している精巣と比較すると低値であることから、2014 年の AUA²⁾および 2016 年の EAU/ESPU ガイドライン³⁾においては 6~12 カ月、遅くとも 1 歳 6 カ月までの手術を推奨している。本邦でのガイドライン¹⁾においては欧米のガイドラインで示された根拠に加え、乳児期の手術が一般的ではない病院の現状や 1 歳半健診で指摘されるケースが多いことも勘案され、1 歳前後~2 歳までの手術を推奨している。実際に

* 〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276

デンマークでの疫学調査に示されるように、停留精巣の診断時期および手術時期は低年齢化しており⁴⁾、Fig. 1に示すように我々の施設においてもその傾向が認められる。手術時期が遷延する大きな要因は小児科医からの紹介時期であり、我々は2015年ごろから1歳半健診にて精巣の位置異常が認められた場合には、即泌尿器科へご紹介いただくような啓発を行った。その結果、過去2年間の平均手術年齢は1歳11カ月であり、63%の症例において2歳未満に手術が可能であった (Fig. 1)。

推奨される手術時期決定における問題点

1970年代から1980年代にかけ、精巣固定術時に採取された精巣生検組織を用いた研究が盛んに施行され、これらのデータをまとめると、停留により1歳時には明らかに精細胞の数が減少しており、2歳以降においては低値のままであることが示されている⁵⁾。このような精巣組織の変化についてAUAおよびEAU/ESPUガイドラインでも強調されている結果、手術時期は1歳未満、遅くとも1歳6カ月以内という記述となっている。確かに乳幼児期の精細胞（主にAd精祖細胞）が多いにこしたことはないが、本当にこの時期の精祖細胞数は将来的な造精機能と相関するのであろうか？一般的にヘマトキシリン・エオジン染色 (HE染色) にてAd精祖細胞は、精細管基底膜に接し“最も未熟な精細胞”，として観察されるが、性分化の過程においてAd精祖細胞は雄性生殖細胞としてある程度分化した細胞である。始原生殖細胞から遺伝学的リプログラミングやセルトリ細胞等からの分化誘導を受け、精原幹細胞を形成し、その後未分化精祖細胞として基底膜に張り付くように存在している。実際に成人の無精子症症例においてセルトリ細胞オンリーと診断された症例においてさえ、60%の症例には精細胞が精原幹細胞または未分化精祖細胞として精細管内および外に存在することが確認されており⁶⁾、これらは通常のHE染色では確認不可能である。固定術によりこれらの未分化な細胞が分化・増殖し、精細胞の数を維持しうる

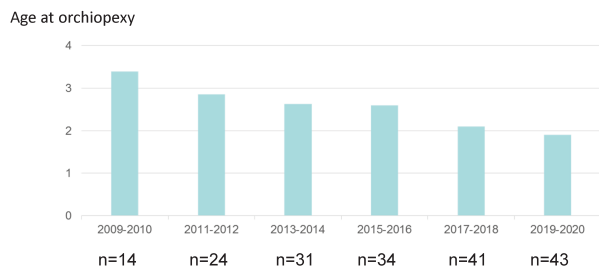


Fig. 1 Changes in the age at which orchiopey is carried out at the Department of Urology, Yamaguchi University.

可能性は大いに考えられる。Kamisawa ら⁷⁾はラット停留精巣モデルを用いた検討にて、停留精巣により精原細胞から精祖細胞への分化が抑制され、妊孕性の低下を来たと報告しているが、2歳以降の固定術で精細胞数の低下が不可逆的なものであるかどうかについても不明である。Ad精祖細胞は自己複製を繰り返しAp精祖細胞や一部B精祖細胞を経て、精母細胞へ分化するため、どのような時期の固定術であれ、術後にその数がどのように変化するかといったヒトでの検討はなされていない。

山口大学にて精巣固定術を行い、8歳の時点で精巣容積の評価が可能であった99例を対象とし、手術時の年齢が2歳未満および以上で解析を行ったところ、2歳以上の症例（固定術時平均年齢：3歳10カ月）は、手術が2歳未満の症例（固定術時平均年齢：1歳9カ月）と比較し、8歳までのフォローアップ期間が短いにもかかわらず、精巣容積に有意差は認められなかった (Fig. 2)。つまり2歳以上で手術が行われたとしても、必ずしも精巣発育が抑制されるものではないことが示唆された。逆に、2歳未満で手術を行っても思春期を迎えても精巣発育が認められない症例も散見される。クライنفelter症候群などの染色体異常を伴った症例などと考えられるが、このような症例の2歳未満での手術の妥当性については将来的に顕微鏡下精巣内精子採取術を行ったとして、その精子採取率などで評価しなければならず、非常に長い経過観察を要する研究によって示されうる。

本邦でのガイドライン¹⁾に示されるように、固定術の時期が2歳未満であることはまっとうである。しかし、固定術後の発育については症例毎に異なっていることが予測され、上記の組織学的な評価も絶対的に信頼できるものではないことを考慮すると、我々が臨床的に対応で

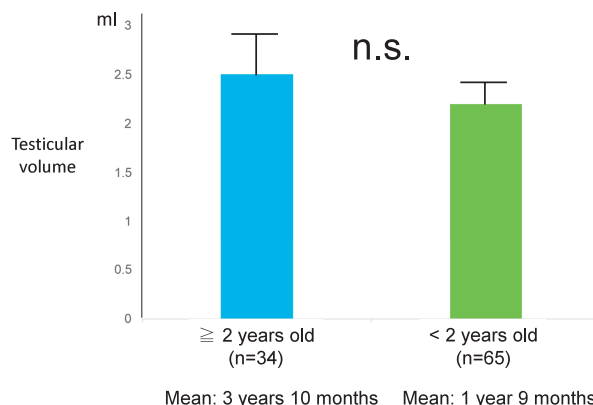


Fig. 2 Testicular volume at 8 years of age, in patients who underwent orchiopey at either younger than 2 years of age, or at 2 years of age or older.

きることとしては、もし2歳以降に停留精巣を指摘され、手術時期の遅延を認めたとしても、将来的な造精機能について悲観的な説明は避けるべきであると考えられる。

乳幼児の精巣は冷却されるべきか？

乳幼児の陰嚢温度の測定についての研究はいくつか存在するものの、確立された結果は導かれていない。その理由の1つとして陰嚢表面温と精巣温は大きく異なり、陰嚢表面温は測定の室温や着衣などの環境や啼泣や緊張による陰嚢の弛緩の程度などの児の状態により大きく左右されるからである。実際の精巣温の測定には、体表から5~10 mm程度の深さの温度測定器が必要であり、我々⁸⁾は1980年代よりCoreTemp CTM204 (テルモ、東京)を男性不妊の評価目的にて使用してきている。同様な機器を用いてMieussetら⁹⁾は停留精巣患児の精巣温を測定し、陰嚢内の精巣温は33.2℃であり、外鼠経輪付近から内鼠経輪に近づくにつれ35.3℃と高値になることを報告しており、これが停留精巣の精巣温に関する唯一の報告である。我々¹⁰⁾はCoreTemp CTM204を用いて停留精巣患児の精巣温を手術前後で検討した。陰嚢内の精巣温は34.1℃であり、陰嚢上部で34.6℃、鼠経管内で35.6℃と停留精巣の位置が高くなるほど有意な上昇が認められた。固定術によりそれぞれ34.1℃および34.4℃へと有意な低下が認められた。また術後の精巣発育を予測する因子は手術時の年齢等ではなく、術後の精巣温の対価であることも多変量解析にて示されている。本研究により精巣固定術により精巣温が低下するという仮説が初めて証明され、乳幼児の精巣においても低温環境が必要とされることも示された。

今後必要とされるデータ

いくつかの報告があるものの、精巣固定術の時期と父性獲得率についての長期的なデータがさらに必要である。しかし、本邦において婚姻率自体の低下、家族構成の多様化、不妊治療の複雑化などが相まって、父性獲得に関する調査は非常に難しくなっている。

男性不妊外来においては、成人まで両側停留精巣であるケースには時々遭遇するものの、2歳以降の手術を含め小児期に精巣固定術が施行されているケースは極めて稀である。すなわち固定術の手術時期を問わず、約20~30年前に施行された固定術は有効な不妊治療になっているとも解釈することが可能である。停留精巣に起因する男性不妊症の解析といった観点から、手術時期の妥当性についての検討を予定している。さらに考慮すべきほかの精巣機能としてテストステロン分泌が挙げら

れる。思春期および成人期における停留精巣とテストステロンの関係についての研究により、さらに将来的な加齢男性性腺機能低下症への影響についても明らかになると考えられ、停留精巣研究における新たな研究分野の発展が期待される。

本研究の limitation

今回は停留精巣に関連する悪性化、鼠経ヘルニアの合併、精巣捻転、外傷のリスクおよび整容性についての考察は行っていない。これらのトピックスについてはガイドライン¹⁾において、高いエビデンスで記載されており、精巣固定の手術時期に大きく影響されることがないと考えられる。

結 語

現在の各ガイドラインに示されている精巣固定術の時期はまっとうと考えられる。疫学的データおよび組織学的変化の時期を考慮し、麻酔の安全性と泌尿器科医の技術が伴えば、AUA およびEAU/ESPU が示すように6カ月で施行されるべきである。一方で、2歳以降の手術で将来的な妊孕性の低下につながるか、といったデータも皆無である。症例毎の精巣機能には個人差の存在も考えられ、今後何らかの形で停留精巣に対する個別化医療が施行されるべきであると考えられる。

文 献

- 1) 日本小児泌尿器科学会学術委員会：停留精巣診療ガイドライン．日小児泌会誌，14：117-152, 2005.
- 2) Kolon, T. F. et al.: Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. J. Urol. 192: 337-345, 2014.
- 3) Radmayr, C. et al.: Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. J. Pediatr. Urol. 12: 335-343, 2016.
- 4) Jensen, M. S. et al.: Age at cryptorchidism diagnosis and orchiopexy in Denmark: a population based study of 508,964 boys born from 1995 to 2009. J. Urol. 186: 1595-600, 2011.
- 5) Lee, P. A. et al.: Cryptorchidism In Male Hypogonadism, Winters, S. J. eds., Humana Press (New Jersey). 171-206, 2004.
- 6) Shiraishi, K. et al.: Transcriptome analysis to identify human spermatogonial cells from Sertoli cell-only testes. J. Urol. 203: 809-816, 2020.

- 7) Kamisawa, H. et al.: Attenuation of spermatogonial stem cell activity in cryptorchid testes. *J. Urol.* **187**: 1047–1052, 2012.
- 8) Yamaguchi, M. et al.: The application of intrascrotal deep body temperature measurement for the noninvasive diagnosis of varicoceles. *Fertil. Steril.* **52**: 295–301, 1989.
- 9) Mieusset, R. et al.: Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil. Steril.* **59**: 1319–1321, 1993.
- 10) Shiraishi, K. et al.: Testicular temperature and the effects of orchiopexy in infants with cryptorchidism. *J. Urol.* **206**: 1031–1037, 2021.

CONYTOVERSY REGARDING THE MOST SUITABLE AGE AT WHICH TO CARRY OUT ORCHIOPEXY

KOJI SHIRAISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan

Abstract :

The recommended age at which to carry out orchiopexy for cryptorchidism has shifted from 4 to 6 years old for cosmetic reasons, to less than 2 years old and less than 1.5 years old according to the guidelines in Japan and AUA/EAU, respectively, because the purpose of orchiopexy has changed to become focused on the preservation of spermatogenesis. Epidemiological data have also supported these revised ages because spontaneous testicular descent is not expected beyond 6 months after birth. Furthermore, histological studies using testicular biopsy specimens at orchiopexy have shown a decreased number of germ cells, mainly spermatogonia, after 2 years of age, in the undescended testes. On the other hand, no distinct conclusion with regard to future paternity has been fully investigated. Should the testes during the infantile period be cooled when active DNA synthesis in the germ cell is not present? Based on the findings that testicular temperature in cryptorchid patients is higher than in those without cryptorchidism and that the temperature is decreased after orchiopexy following the preferable development of the testis, infantile testes should be cooled and the age at orchiopexy as described in the current guidelines is reasonable. Further investigations regarding individualized management for cryptorchidism are needed.

(Nishinohon *J. Urol.* **84**: 471–474, 2022)

key words : cryptorchidism, age at operation, testicular temperature
