

男性不妊を契機に診断された精巣 Leydig 細胞腫の1例

白石 裕介¹, 西山 博之¹, 大久保和俊¹, 井口 亮¹
井上 貴博¹, 渡部 淳¹, 神波 大己¹, 吉村 耕治¹
兼松 明弘¹, 中山 貴弘², 畑山 博², 小川 修¹
¹京都大学大学院医学研究科泌尿器科講座, ²足立病院産婦人科

TESTICULAR LEYDIG CELL TUMOR PRESENTING AS MALE INFERTILITY: A CASE REPORT

Yusuke SHIRAISHI¹, Hiroyuki NISHIYAMA¹, Kazutoshi OKUBO¹, Ryo IGUCHI¹,
Takahiro INOUE¹, Jun WATANABE¹, Tomomi KAMBA¹, Koji YOSHIMURA¹,
Akihiro KANEMATSU¹, Takahiro NAKAYAMA², Hiroshi HATAYAMA² and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Postgraduate School of Medicine, Kyoto University

²The Department of Obstetrics and Gynecology, Adachi Hospital

A Leydig cell tumor is a rare disease entity occurring in the testis. Occasionally it is considered to be related to male infertility. We report a case study of a Leydig cell tumor in a single testis presenting as male infertility. A 38-year-old male was referred to our hospital because of a tumor in his right testis. He had undergone left orchietomy at one year old because of a testicular tumor. During an examination related to the infertility, ultrasound revealed a 1 cm tumor. Tumor markers were all within normal ranges. Hormonal examination showed that luteinizing hormone (LH) 30.3 mIU/ml (1.5-12.4) and follicle stimulating hormone (FSH) 11.9 mIU/ml (1.7-8.6) were higher than normal limits, but total testosterone (total T) and estradiol (E2) were within normal ranges. Tumor enucleation was first performed, and then testicular sperm extraction (TESE) was carried out from a macroscopically normal site of the testis. Histopathological diagnosis was a benign Leydig cell tumor surrounded by Leydig cell hyperplasia. For 12 months after the operation there has been no recurrence. Although high LH and FSH persisted, total T and E2 were within normal ranges.

(Hinyokika Kyo 55 : 777-781, 2009)

Key words : Testicular tumor, Leydig cell tumor, Leydig cell hyperplasia, Male infertility, TESE

緒 言

Leydig 細胞腫は精巣腫瘍の1~3%に認められ、好発年齢は5~9歳の小児と30歳台の成人である。小児と成人では臨床像がやや異なり、小児ではその多くが性早熟を示すのに対し成人では腫瘍触知の他、女性化乳房や不妊症を示すことがある。今回われわれは男性不妊症の精査中に発見された Leydig 細胞腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳，男性

主訴：挙児希望

既往歴：1歳時，左精巣腫瘍（組織型不明）に対し左高位精巣摘除術を施行。術後補助化学療法が施行された。

現病歴：34歳で結婚。結婚後3年間妊娠がなく，不妊症にて前医を受診し高度乏精子症と診断された。超

音波検査で偶然右精巣腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。

受診時現症：触診では右精巣に腫瘍を触知せず。女性化乳房，表在リンパ節，精索静脈瘤を認めなかった。

画像所見：超音波検査で腫瘍は低信号域として描出され，内部に血流を認めた (Fig. 1a)。MRI T2 強調画像で腫瘍は10×7 mmの境界明瞭な分葉状腫瘤として確認できた (Fig. 1b)。CT上，他臓器に明らかな転移は認めなかった。

血液検査所見：血算，生化学に特記すべきことなし。腫瘍マーカーはhCG-β < 0.5 ng/ml (基準値 < 0.5)，AFP 4.1 ng/ml (基準値 < 15)，LDH 209 IU/l (基準値 129~241) とすべて基準値内。内分泌検査ではLH 30.3 mIU/ml (基準値 1.5~12.4)，FSH 11.9 mIU/ml (基準値 1.7~8.6)，総テストステロン (以下 total T) 219.8 ng/dl (基準値 161~904)，エストラジオール (以下 E2) 27.8 pg/ml (基準値 13.5~59.5)

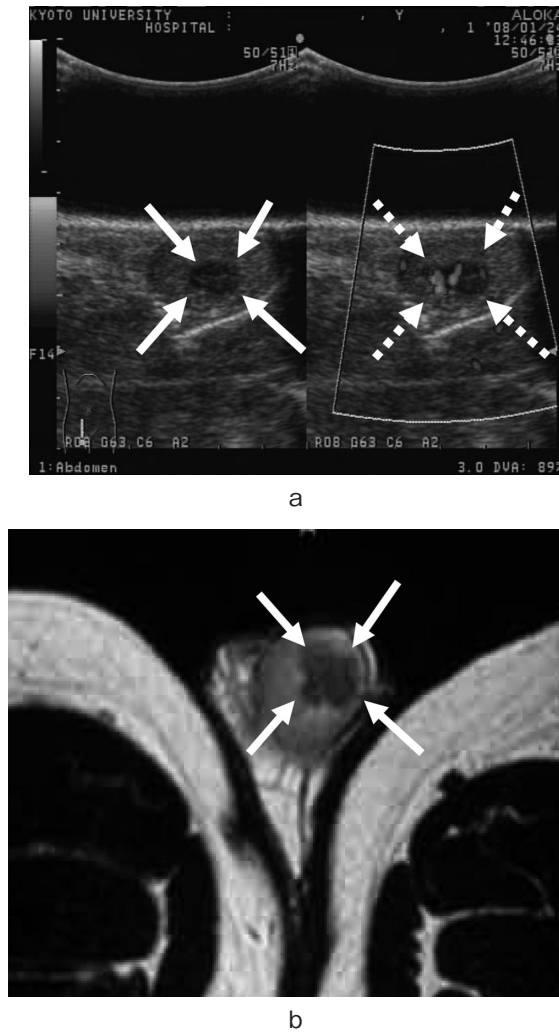


Fig. 1. a: Ultrasound reveals a right testicular tumor (arrow), blood flow can be seen in the tumor (broken arrow). b: MRI T2-weighted imaging reveals a lobulated tumor (10×7 mm) in the right testis (arrow).

と LH, FSH の高値を認めた。

精液所見: 精液量 0.5 ml, 精子濃度 1×10^6 /ml 未満で運動精子を認めなかった。

以上より右精巣腫瘍 (cT1N0M0) の診断の下, 悪性腫瘍の可能性を考え高位精巣摘除をすすめた。しかし, 患者が精巣機能温存を強く希望したため, 腫瘍の組織型を術中迅速病理診断で検討し, 良性であれば精巣部分切除術を, 悪性であれば高位精巣摘除術を施行することとした。また, 運動精子は認められないものの術前に射出精液中の精子凍結保存を行った。

手術所見: 2008年2月, 鼠径部切開で手術を開始し精索の血流を遮断後, 精巣を脱転した。まず白膜を縦切開し腫瘍を核出 (Fig. 2a)。術中迅速病理診断では明らかな悪性の所見はなく Leydig 細胞腫が強く疑われたため, 部分切除に留め肉眼的正常部からの精巣内精子採取術 (TESE) を追加し手術を終えた。

病理組織学所見: 肉眼的には被膜を有する腫瘍と周

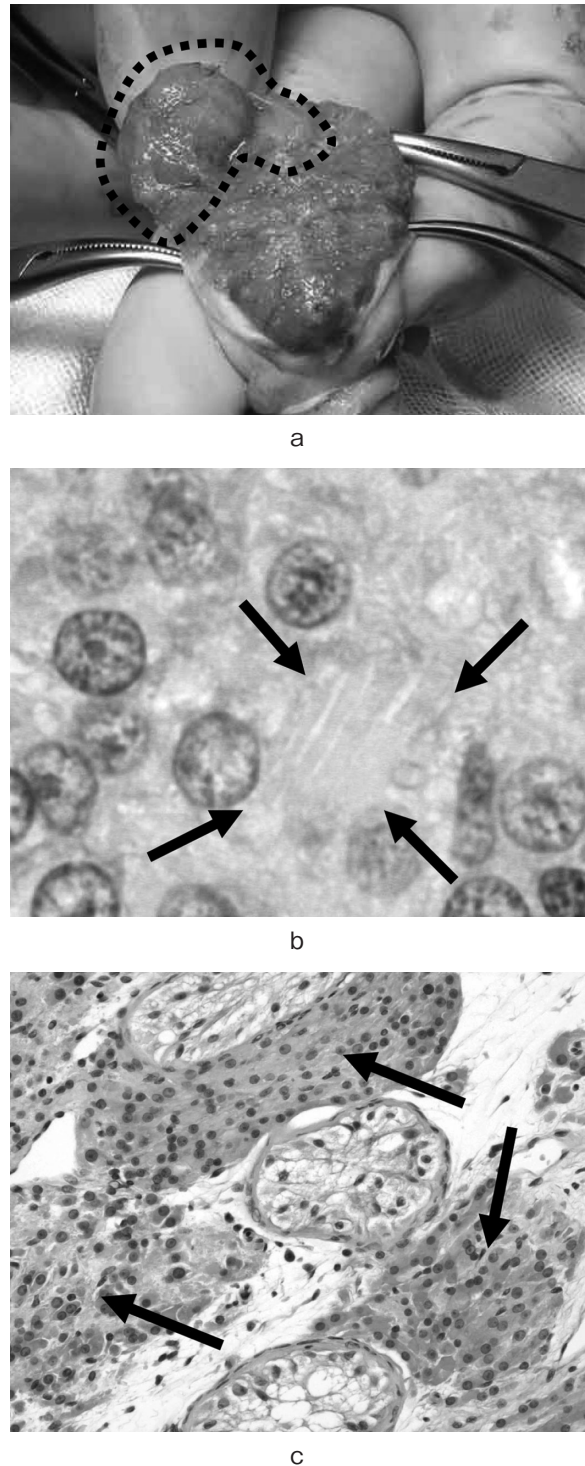


Fig. 2. a: Intraoperative macroscopic appearance of the right testis. Tumor margins can be seen (broken line). b: Microscopic appearance of Leydig cell tumor. Reinke's crystal can be seen (arrow) (HE stain). c: Microscopic finding is Leydig cell hyperplasia around the tumor (arrow) (HE stain).

辺組織からなり, 組織学的に腫瘍部は好酸性の細胞質をもつ大型で円形の腫瘍細胞がシート状に増殖, 核の不整やクロマチンの増量は認めなかった。さらに Reinke の結晶も認め Leydig 細胞腫と診断した

(Fig.2b). 周囲組織は, Leydig 細胞が精細管の間に胞巣状に広く増殖しており Leydig 細胞過形成と診断した (Fig. 2c). TESE を行った正常部では一部の精細管に精子を認めたが, 大多数の精細管には Sertoli cell しか認めなかった. 精細管の Johnsen's score は 8 点であった.

術後経過: 術後 1 年を経過し腫瘍の再発を認めていない. 内分泌学的には LH 50.0 mIU/ml (基準値 1.5~12.4), FSH 27.7 mIU/ml (基準値 1.7~8.6), total T 202.7 ng/dl (基準値 161~904), E2 20.3 pg/ml (基準値 13.5~59.5) と術前同様 LH, FSH の高値を認めるが, テストステロンは維持されている. 精液検査では精液量 0.1 ml, 検鏡上精子を認めなかった. 精巣内精子を用いた顕微授精で妊娠に成功したが 9 週で流産した. 現在, 保存した凍結精子を用いた顕微授精を試みている.

考 察

Leydig 細胞腫は精巣腫瘍の 1~3% で, 好発年齢は 5~9 歳の小児と 30 歳台の成人である¹⁾. 小児 Leydig 細胞腫は全例良性とされているが, 成人発症例は 10% が悪性と言われている. 臨床像は小児では多くが性早熟を示すのに対し, 成人では腫瘍触知の他, 女性化乳房や不妊症を示すことがある. 臨床症状の違いは腫瘍が産生するホルモンに起因し, 小児で性早熟が起こるのは Leydig 細胞腫が過剰に男性ホルモンを産生するためである. 一方, 成人で女性化徴候を示すのは腫瘍内でアロマトラーゼ活性が同時に亢進しており男性ホルモンがエストラジオール (E2) に変換されるためと考えられている²⁾.

われわれが調べた限り自験例は本邦 58 例目の報告である³⁻⁷⁾. 平均年齢は 36.5 歳 (3~79), 小児例が 12 例, 成人例は 46 例であり, 患側は右 22 例, 左 25 例, 両側 9 例, 不明 2 例であった. 腫瘍の大きさについては, 記載のあった 32 例の平均値は 26.0 mm (8~70) であった. 成人発症 46 例の臨床症状は, 患側の精巣腫大が最も多く 31 例 (67%), 不妊を呈したのは 11 例 (24%) であり, 女性化乳房を呈したのは 3 例 (7%) であった. 成人例において組織学的に悪性だったのは 11 例 (24%), 転移を有したのは 5 例 (11%) であった. また術前に内分泌検査が行われたのは自験例を含め 17 例であり, LH, FSH が共に低値を示したのは 6 例 (35%), LH, FSH が共に高値を示したのは 5 例 (29%) であった.

Leydig 細胞腫患者の内分泌動態と不妊の関係については 2 つの病態が考えられている. Zarilli らは精液所見異常を呈する Leydig 細胞腫患者 7 例について術前後で内分泌検査結果を比較したところ, 術前 E2 高値, LH, FSH 低値だったのが術後正常化し, 精液

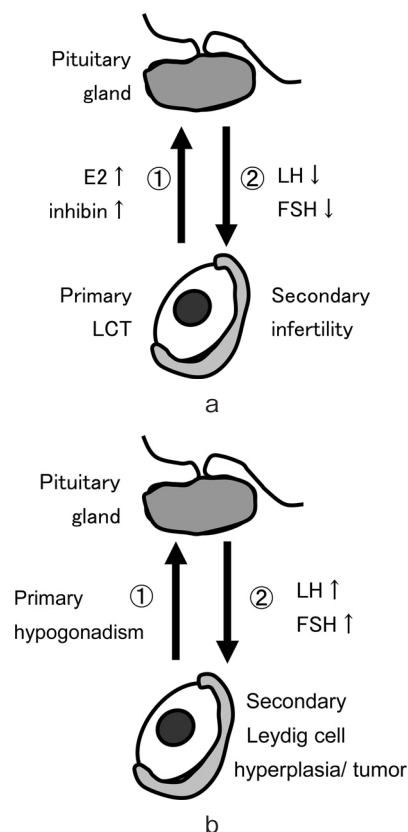


Fig. 3. Two types of mechanism underlying the association between LCT and infertility. a: E2 and inhibin secreted by a primary LCT have a negative feedback to the pituitary gland (①). Low levels of LH and FSH cause secondary infertility (②). b: Primary hypogonadism induces the pituitary gland to secrete excessive LH and FSH (①). Long term stimulation from a high level of LH may cause secondary Leydig cell hyperplasia and tumors (②). LCT: Leydig cell tumor.

所見も改善したと報告している. この病態としては腫瘍が放出する E2, インヒビンによって下垂体にネガティブ・フィードバックがかかり, LH, FSH が低く抑えられることで精液所見が悪化すると推察されている⁸⁾ (Fig. 3a). 一方, Fallick らは無精子症フォロー中に発見された Leydig 細胞腫症例では術前 LH, FSH はむしろ高値であり術後, 内分泌検査結果も精液所見も改善しなかったと報告している⁹⁾. また, マウスを用いた動物実験では LH の長期刺激により Leydig 細胞過形成と Leydig 細胞腫の頻度が増大したという報告がある¹⁰⁾. これらの病態としては, もとからの性腺機能低下によるフィードバックにより下垂体からの LH, FSH 産生が亢進し, LH の長期刺激により二次的に Leydig 細胞過形成および腫瘍が発生するという仮説が考えられる (Fig. 3b). 実際に, ヒト Leydig 細胞腫の 25% に Leydig 細胞過形成が合併していたとの報告もある¹¹⁾. 自験例でも LH, FSH が高値を示して

おり、精巣内の病理組織学的検査では精巣 Leydig 細胞腫とともに肉眼的正常部に Leydig 細胞過形成を認めた。

Leydig 細胞腫に対する外科的治療法としては、高位精巣摘除術と部分切除術とがある。本邦報告58例をみると、ほとんどの症例で高位精巣摘除術が行われており、部分切除術が行われたのは調べた限り自験例を含めわずか4例であった。術前検査で Leydig 細胞腫と診断できた報告はなく、胚細胞腫瘍に準じて高位精巣摘除術を選択するのが一般的であると思われた。一方、超音波検査で偶然発見された比較的小さな精巣腫瘍の場合、その80%が良性疾患であったとの報告もあり¹²⁾、近年部分切除術も治療選択肢の1つになりつつある。Tribbsらは部分切除術の適応として、①画像上明らかに局限した腫瘍、②AFP、hCGが正常、③正常な精巣実質が充分にあること、④術中迅速病理診断で良性と診断されることを挙げている¹³⁾。精巣腫瘍における術中迅速診断の信頼性については、良悪性に関して陽性的中率94.2%、陰性的中率92.6%との報告があり、術中の治療方針決定において有効な手段といえる¹⁴⁾。自験例で腫瘍は肉眼的に境界明瞭であったため核出時に顕微鏡を必要としなかったが、症例によっては有用かもしれない。Leydig 細胞腫に対する部分切除後の残存精巣からの局所再発は1例報告があるが、この症例では再発時に高位精巣摘除術を行い転移再発を認めていない¹⁵⁾。自験例は術後1年目で再発を認めていないが今後も十分な注意が必要と考えている。

自験例はもともと挙児希望があり、不妊症の精査中に診断された精巣腫瘍であるため、治療にあたっては、妊孕性にも十分配慮する必要があった。まず術前に精子凍結保存を数回行ったが、運動精子 (motile sperm) は採取できず、精巣腫瘍の手術時に同一精巣内の肉眼的正常部から TESE を施行した。Carmignaniらは無精子症男性に発症した精巣腫瘍4例 (セミノーマ2例、Leydig 細胞腫2例) に対して腫瘍側の精巣からの TESE を施行。4例中3例で精子を認め、うち1例で顕微授精 (ICSI) を行ったが妊娠には至らなかったと報告している¹⁶⁾。本症例は ICSI で妊娠に至ったが妊娠9週で産産した。腫瘍のある精巣からの精子採取については、出生児への影響が不明であるだけでなく、腫瘍患者からの検体保存自体に倫理的・社会的なコンセンサスがないため患者への十分な説明と同意が必要である。ただ、術前より精液所見の悪い精巣腫瘍患者の妊孕性保持には有効であり、挙児希望のある患者に提示すべき選択肢であると考えている。

結 語

男性不妊を契機に発見された Leydig 細胞腫の1例

を経験した。男性不妊症患者では Leydig 細胞腫も念頭におき診療にあたる必要がある。また症例によっては精巣部分切除術、手術時の TESE も考慮すべき治療選択肢と思われた。

本論文の要旨は第204回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Kim I, Young RH and Scully RE: Leydig cell tumors of the testis. a clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* **9**: 177-192, 1985
- 2) Bercovici JP, Tater D, Khoury S, et al.: Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J Clin Endocrinol Metab* **53**: 1291-1296, 1981
- 3) 西野昭夫, 高島三洋, 中嶋和喜, ほか: 小児睾丸 Leydig cell tumor の1例. *泌尿紀要* **35**: 2139-2143, 1989
- 4) 原田泰規, 黒田秀也, 瀬口利信, ほか: 精巣 Leydig 細胞腫の1例. *泌尿紀要* **44**: 61-63, 1998
- 5) 阿部豊文, 高羽夏樹, 辻村 晃, ほか: 不妊を主訴とした精巣 Leydig 細胞腫の1例. *泌尿紀要* **49**: 39-42, 2003
- 6) 駒井好信, 漆原正泰, 森本信二, ほか: 不妊を主訴とした成人の停留精巣に発生した Leydig 細胞腫の1例. *泌尿紀要* **50**: 881-883, 2004
- 7) Sugimoto K, Matsumoto S, Nose K, et al.: A malignant Leydig cell tumor of the testis. *Int Urol Nephrol* **38**: 291-292, 2006
- 8) Zarrilli S, Lombardi G, Paesano L, et al.: Hormonal and seminal evaluation of Leydig cell tumour patients before and after orchiectomy. *Andrologia* **32**: 147-154, 2000
- 9) Fallick ML, Lin WW and Lipshultz LI: Leydig cell tumors presenting as azoospermia. *J Urol* **161**: 1571-1572, 1999
- 10) Prahalada S, Majka JA, Soper KA, et al.: Leydig cell hyperplasia and adenomas in mice treated with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor: a possible mechanism. *Fundam Appl Toxicol* **22**: 211-219, 1994
- 11) Cajaiba MM, Reyes-Múgica M, Rios JC, et al.: Non-tumoural parenchyma in Leydig cell tumours: pathogenetic considerations. *Int J Androl* **31**: 331-336, 2008
- 12) Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, et al.: High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. *J Urol* **170**: 1783-1786, 2003
- 13) Tröbs RB, Krauss M, Geyer C, et al.: Surgery in infants and children with testicular and paratesticular tumours: a single centre experience over a 25-year-period. *Klin Padiatr* **219**: 146-151, 2007
- 14) Connolly SS, D'Arcy FT, Bredin HC, et al.: Value of

- frozen section analysis with suspected testicular malignancy. *Urology* **67**: 162-165, 2006
- 15) Wegner HE, Herbst H, Andresen R, et al. : Leydig cell tumor recurrence after enucleation. *J Urol* **156**: 1443-1444, 1996
- 16) Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, et al. : Testicular sperm extraction in cancerous testicle in patients with azoospermia: a case report. *Hum Reprod* **22**: 1068-1072, 2007
- (Received on April 30, 2009)
(Accepted on July 3, 2009)