

不妊を主訴とした精巣 Leydig 細胞腫の 1 例

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学泌尿器科 (主任 : 奥山明彦教授)

阿部 豊文, 高羽 夏樹, 辻村 晃

野々村祝夫, 松宮 清美, 奥山 明彦

宮崎レディースクリニック (院長 : 宮崎和典)

宮崎 和典

大阪大学大学院医学系研究科病理病態学教室 (主任 : 青笹克之教授)

辻本 裕一, 高山 仁志, 青笹 克之

LEYDIG CELL TUMOR OF THE TESTIS PRESENTING MALE INFERTILITY: A CASE REPORT

Toyofumi ABE, Natsuki TAKAHA, Akira TSUJIMURA,

Norio NONOMURA, Kiyomi MATSUMIYA and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

Kazunori MIYAZAKI

From the Miyazaki Clinic

Yuichi TSUJIMOTO, Hitoshi TAKAYAMA and Katsuyuki AOZASA

From the Department of Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine

A 33-year-old male was referred to our hospital for male infertility with painless swelling of the left scrotal content. Left high orchiectomy was performed under the diagnosis of left testicular tumor. Histologically, this testicular mass was a Leydig cell tumor. We reviewed 55 cases of Leydig cell tumor of the testis previously reported in Japan, and reported the hormonal profile in our case before and after surgery.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 39-42, 2003)

Key words : Leydig cell tumor, Testis, Infertility

緒 言

精巣 Leydig 細胞腫は精巣腫瘍の 1~3% を占めるごく稀な疾患で、本邦ではこれまでに 54 例が報告されている。今回、不妊を主訴に発見されたため、術前後のゴナドトロピン、性ホルモン、精液所見の比較を行なった精巣 Leydig 細胞腫の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 33 歳, 男性

主訴 : 不妊 (1 年 6 カ月)

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2001 年 5 月, 不妊を主訴に宮崎レディースクリニックを受診した際、高度乏精子症と共に、左精巣に腫瘍を指摘された。同年 5 月 28 日, 当科外来紹介受診, 触診, 超音波検査にて左精巣腫瘍と診断され, 6 月 11 日, 手術目的にて当科入院となった。

入院時現症 : 身長 179.8 cm, 体重 76 kg, 女性化

乳房は認めなかった。左精巣上極に径 2 cm の表面不整, 弾性硬の腫瘍を触知し, 圧痛は認めなかった。精巣容量は, 健側 8 ml, 患側 10 ml であった。

入院時検査所見 : 末梢血一般, 血液生化学, 尿検査に異常所見なし。腫瘍マーカーは β -hCG 0.30 ng/ml (<0.2), AFP <5.0 ng/ml, LDH 209 U/l と β -hCG の軽度上昇を認めるのみであった。内分泌学的検査では, テストステロン 1.3 ng/ml (2.7~10.7), エストラジオール 31 pg/ml (20~60), LH 3.1 mIU/ml (1.8~5.2), FSH 1.8 mIU/ml (2.9~8.2) と, テストステロン, FSH の低下を認めた。

画像診断 : 左陰嚢部超音波検査 ; 左精巣上極に径 2 cm の内部不均一な hypoechoic lesion を認めた。胸部レントゲン撮影 ; 異常所見を認めず 腹部 CT ; 左精巣内に, 境界明瞭な径 2 cm の腫瘍を認めた。単純 CT では, 正常精巣とほぼ等濃度で, 造影 CT では, 強い造影効果を認めた (Fig. 1)。また明らかな後腹膜リンパ節転移を認めなかった。

以上の所見より左精巣腫瘍と診断し, 2001 年 6 月 13

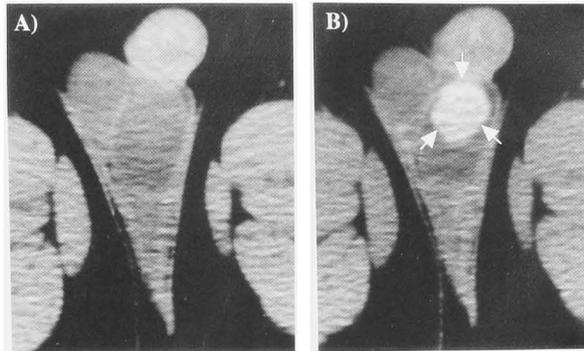


Fig. 1. Abdominal CT shows a well-circumscribed enhanced mass (arrows) within the left testis. A: plain CT, B: enhanced CT.

日、腰椎麻酔下に手術を施行した。

手術所見：左陰嚢内を観察したところ、左精巣上極に大きさ約 2×2 cm の表面不整、弾性硬の充実性腫瘤を認めたため、左精巣腫瘍と判断し、左高位精巣摘除術施行。腫瘍は境界明瞭な充実性腫瘍で、断面は暗褐色であった (Fig. 2)。なお、精巣精子を ICSI に用いる可能性を考え、摘出した患側精巣の正常部位を凍結保存用に採取、顕鏡したが、奇形死滅精子を認める

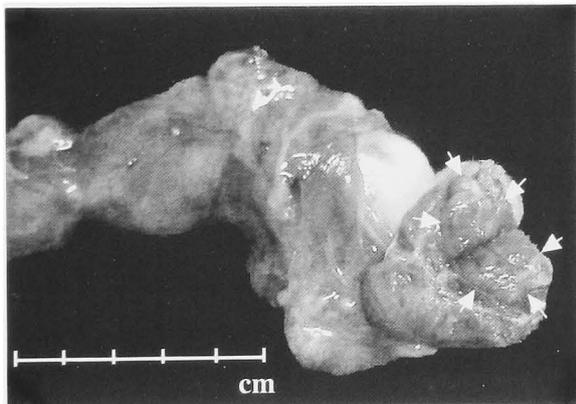


Fig. 2. Gross appearance of the left testis. Arrows indicate the left testicular tumor.

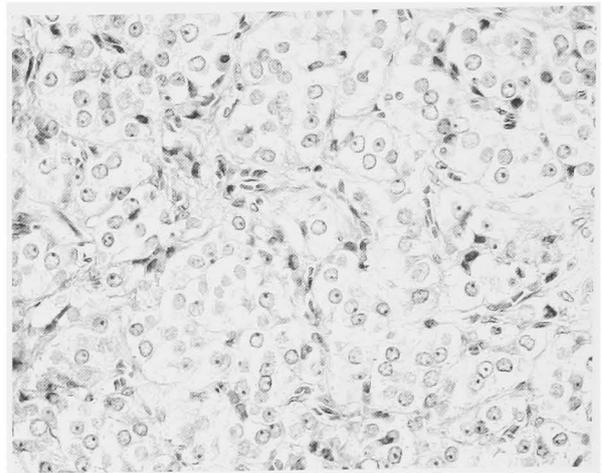


Fig. 3. Histopathological findings of the left testicular tumor (H & E). Tumor cells with large uniform nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm. No Reinke's crystal is observed (×100).

のみであった。

病理組織学的所見：弱拡大像では、充実性配列を示し、被膜に覆われ結節状に増殖する均一な腫瘍細胞を認め、正常部位とは明瞭な境界に形成している。強拡大像では、好酸性微細顆粒状の豊富な細胞質と、核小体が目立つ、比較的大型で均一な核をもつ腫瘍細胞を認めた (Fig. 3)。以上より、病理組織学的に精巣 Leydig 細胞腫と診断した。被膜に覆われ、核分裂像が認められないことなどから、病理組織学的には良性と考えられた。Reinke の結晶は認められなかった。

術後経過：内分泌学的検査では、テストステロンは術前低値であったが、術後徐々に正常値まで上昇した。エストラジオールは、術前後を通じて、ほぼ一定であった。一方、LH、FSH は術直後より、急激な上昇を認めた (Table 1)。また術後、精液所見も著しく改善した (Table 2)。術後経過良好で、術後14日目、略治退院となった。なお、術後10カ月経過した2002年4月現在、再発、転移を認めていない。

Table 1. Hormonal profile in present case before and after surgery

	基準値	術前	術後5日目	術後12日目	術後29日目	術後140日目
テストステロン	2.7-10.7 ng/ml	1.3 ↓	2.1 ↓	3.0	3.6	3.6
エストラジオール	20-60 pg/ml	31	16 ↓	26	31	30
LH	1.8- 5.2 mIU/ml	3.1	10.3 ↑	21.1 ↑	17.5 ↑	11.5 ↑
FSH	2.9- 8.2 mIU/ml	1.8 ↓	14 ↑	23.8 ↑	25.6 ↑	18.0 ↑

Table 2. Sperm count in present case before and after surgery

採取日	術前	術後29日目	術後85日目	術後105日目
Volume (ml)	2.4	2.5	4.5	3
Count (/ml)	<0.1×10 ⁶	0.1×10 ⁶	7.9×10 ⁶	16.0×10 ⁶
Motility	0%	0%	53%	65%
Abnormality	100%	80%	40%	40%

Table 3. Cases of Leydig cell tumor of the testis reported in Japan (for No. 1-47, refer to Nishino²⁾, and Harada³⁾)

No.	報告者	報告年	年齢	患側	主訴	組織	文献
48	弓削	1994	57	右	精巣腫大	良性	泌尿器外科 7 : 1075
49	平松	1995	4	左	思春期早発	良性	泌尿器外科 8 : 141
50	太田	1999	46	左	左鼠径部痛	良性	西日泌尿 61 : 233
51	鈴木	1999	37	右	精巣腫大	良性	臨泌 53 : 725
52	椛作	2000	5	左	思春期早発	良性	日本小児科学会雑誌 104 : 722
53	本間	2000	61	左	精巣腫大	不明	日本臨床細胞学会 39 : 543
54	今本	2000	33	左	精巣腫大	良性	西日泌尿 62 : 396
55	自験例	2001	33	左	不妊・精巣腫大	良性	—

考 察

精巣 Leydig 細胞腫は精巣腫瘍の 1～3% を占めるにすぎないごく稀な腫瘍であり¹⁾, われわれが調べたかぎり, 本邦では自験例は 55 例目である. 1989 年の西野ら²⁾, 1998 年の原田ら³⁾ による計 47 例の報告以後の報告例 8 例を Table 3 に示した.

本邦報告例の発生年齢は 3～79 歳で, 平均 36.6 歳である. そのうち小児例 (15 歳以下) は 11 例, 成人例 (16 歳以上) は 44 例である. 自験例のごとく, 21～40 歳代が最も多く, ついで 0～10 歳にピークが見られる. 患側は, 右 19 例, 左 25 例, 両側 9 例, 不明 2 例であった. 本邦報告例では, 両側性が 9/55 例 (16%) と, 欧米の報告例 3%¹⁾ と比較して多い.

臨床症状は, 患側陰嚢内腫瘍が最も多く, 55 例中 37 例 (67%) で認めた. また精巣 Leydig 細胞腫では内分泌学的異常を認めることがあり, 小児例と成人例とでその頻度が異なる. 小児報告例では, 性早熟を 8/11 例 (73%), 女性化乳房を 2/11 例 (11%) 認めた. 一方成人報告例では, 女性化乳房を 2/44 例 (5%), 不妊を 9/44 例 (25%) 認めた. 小児例のほとんどで陰毛発育 陰茎肥大などの性早熟を認めるが, これはテストステロンの分泌亢進によるもので, このためゴナドトロピンは抑制されると考えられている. 一方成人例では, 内分泌症状を示すものは約 20～30% 程度にすぎず, 女性化乳房, 性欲減退, 不妊などを認めるが, これはエストロゲンの分泌亢進の結果と考えられている. その際, ゴナドトロピンは抑制され, テストステロンは正常ないし低下すると考えられている⁴⁾

本疾患の多くは良性で, 悪性例は約 10% と報告されている¹⁾ 悪性の診断は組織学的には困難で, 転移により診断されることが多い. 精巣 Leydig 細胞腫の病理学的な特徴として, Reinke の結晶が精巣 Leydig 細胞腫の約 35% で認められ¹⁾, 診断に有用であるが, 自験例では認めらなかった. また, 免疫組織化学を用いて, インヒピン A が精巣 Leydig 細胞腫 33 例全例で陽性, 胚細胞腫瘍 10 例全例で陰性であり, 精巣 Leydig

細胞腫と胚細胞腫瘍との鑑別に有用とする報告⁵⁾ がある.

成人例では, 内分泌学的異常が臨床症状として認められないことが多いため, 術前に性ホルモンおよびゴナドトロピンの検索をしている症例は少ないが, 自験例では主訴が不妊であったこともあり, 術前後の性ホルモン, ゴナドトロピンの変動を調べることができた (Table 1). Mineur ら⁴⁾ による, 内分泌異常を示した 3 例の成人の症例報告では, 術前後の性ホルモン, ゴナドトロピン, 精液所見の変動が記載されている. 術前, 3 例ともエストラジオールは高値を示しており, それにより女性化乳房, 性欲減退, 不妊などが引き起こされたとしている. またテストステロン, LH, FSH は低値であった. 患側精巣摘除後, LH, FSH が上昇, テストステロンも上昇し正常化した. エストラジオールは術直後, 急激に低下したものの, しばらくすると正常上限まで上昇した. 一方 LH, FSH は低下することなく高値を保ち続けた. 3 例のうち検査しえた 2 例では術前に認めた乏精子症は術後に改善されなかった. このような女性化症状が出現する症例で, 術後 LH FSH が高値を維持するのは, 残存精巣機能が低下していることが原因ではないかと考えられる. 自験例では, 術前に高度乏精子症を認め, 術前のテストステロン, FSH は低値であった. ただし, エストラジオール, LH は正常値であった. LH, FSH に術直後より, 急激な上昇を認めた. また, 術後テストステロンは上昇し正常化した. エストラジオールは術前後とも正常範囲内であった. 術前後の LH の推移からは, Leydig 細胞腫がエストラジオール様物質, あるいはテストステロン様物質などのステロイドホルモンを分泌していたことなどが考えられるが, 詳細は不明である. Herath ら⁶⁾ は, ラットの精巣 Leydig 細胞腫自然発生モデルにおいて, 腫瘍細胞がインヒピン A を発現し, インヒピン B を発現していないこと, 腫瘍発生後, 血中インヒピン A が有意に上昇し, 同時期から LH, FSH が低下したこと, さらに, 腫瘍発生後のラット血清をラット下垂体培養組織に加えると, FSH の産生分泌を抑制することを報告

している。Herath らの報告および自験例における術前後の FSH の推移から、精巣 Leydig 細胞腫がインヒビン A を分泌し、FSH に影響をおよぼした可能性が考えられる。自験例では、術後、精液所見の著しい改善を認めた (Table 2)。精巣腫瘍患者の 50~60% に乏精子症を認め、その精液所見は患側精巣摘除後、約 50~75% の症例で改善を認める⁷⁾ことが知られているが、自験例においては、術後のテストステロンの上昇も影響していると思われる。また Mineur ら⁴⁾は、術前に高エストラジオール血症が長期間持続することが、不可逆的な精細管障害の原因の一つになっていることを仮説として提唱している。自験例において、エストラジオールが術前後とも正常範囲内であったことも、精液所見の改善の一因となっている可能性がある。しかし、精液所見の改善例と非改善例の間どのような相違があるかは現在のところ不明である。今後、乏精子症を有する精巣 Leydig 細胞腫の症例の検討を蓄積することにより明らかになっていくことが期待される。

結 語

33歳、男性に発症した不妊を主訴とする精巣 Leydig 細胞腫の 1 例を報告するとともに、自験例を含めた本邦報告例 55 例につき文献的考察を加えた。

なお、この論文の要旨は第 176 回日本泌尿器科学会関西地方会 (神戸) にて発表した。

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) 西野昭夫, 高島三洋, 中嶋和喜, ほか: 小児辜丸 Leydig cell tumor の 1 例. *泌尿紀要* **35**: 2139-2143, 1989
- 3) 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
- 4) Mineur P, De Cooman S, Hustin J, et al.: Feminizing testicular Leydig cell tumor: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* **64**: 686-691, 1987
- 5) Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC, et al.: Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* **11**: 774-779, 1998
- 6) Herath CB, Watanabe G, Wanzhu J, et al.: Elevated levels of inhibin-A and immunoreactive inhibin in aged male Wistar rats with testicular Leydig cell tumor. *J Androl* **22**: 838-846, 2001
- 7) Carroll PR, Morse MJ, Whitmore WF Jr, et al.: Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on a surveillance protocol. *J Urol* **138**: 70-72, 1987

(Received on May 24, 2002)
(Accepted on August 20, 2002)