

Klinefelter 症候群に合併した睾丸奇形腫の1例

和歌山赤十字病院泌尿器科 (部長: 三国友吉博士)

宮 崎 善 久
北 川 道 夫
森 本 鎮 義
三 国 友 吉TESTICULAR TERATOMA ASSOCIATED WITH
KLINEFELTER'S SYNDROME: A CASE REPORT

Yoshihisa MIYAZAKI, Michio KITAGAWA,

Shigeyoshi MORIMOTO and Tomokichi MIKUNI

*From the Department of Urology, Wakayama Red Cross Hospital, Wakayama, Japan**(Chief: Dr. T. Mikuni)*

Testicular teratoma in a 32-year-old man with Klinefelter's syndrome is reported. He visited our clinic with the complaint of infertility on April 10, 1981. Physical examination revealed the right testis to be enlarged to hen-egg size without any pain and the left testis to be as small as a finger-tip. A female type distribution of the pubic hair was noted and the prostate was small on palpation. There was no gynecomastia. Peripheral blood chromosome studies revealed 47, XXY. With the suspicion of a right testicular tumor and Klinefelter's syndrome, right high castration and left testicular biopsy were performed. The pathological diagnosis was a mature teratoma of the right testis and hyalinized and atrophic seminiferous tubules of the left testis. The occurrence of testicular tumors in Klinefelter's syndrome is very rare. To our knowledge, this is the third case of a testicular tumor associated with the syndrome in Japan. Literature is reviewed on the association between testicular tumor and Klinefelter's syndrome.

Key words: Testicular tumor, Klinefelter's syndrome, Mature teratoma, Infertility

緒 言

染色体異常を持つ個体に、腫瘍発生の危険率の高い事は良く知られている。Klinefelter 症候群においても、乳癌との合併例は比較的多く報告されているが、睾丸腫瘍との合併例はきわめてまれであり、本邦では過去に2例の報告をみるにすぎない。著者は、最近、睾丸奇形腫を合併した Klinefelter 症候群の1例を経験したので、ここにその詳細と若干の文献的考察を加えて記載する。

症 例

患者: 川○重○, 32歳, 男子

初診: 1981年4月10日

主訴: 不妊

家族歴: 特記するものなし。

既往歴: 小児期、陰囊内容が腫大したことがあるが、間もなく消失している。その患側および病名についての明らかな記憶はない。

現病歴: 結婚后1年4カ月を経過するも子供に恵まれず、精査を希望し当科を受診した。初診時、右陰囊内容の腫大が認められたが、これについては、疼痛等の症状がなかったため放置していたとのことで、その初発時期は不明である。右睾丸腫瘍の疑いと不妊精査のため、1981年4月13日入院した。

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 48 kg と細長い体



Fig. 1. Front view of the patient

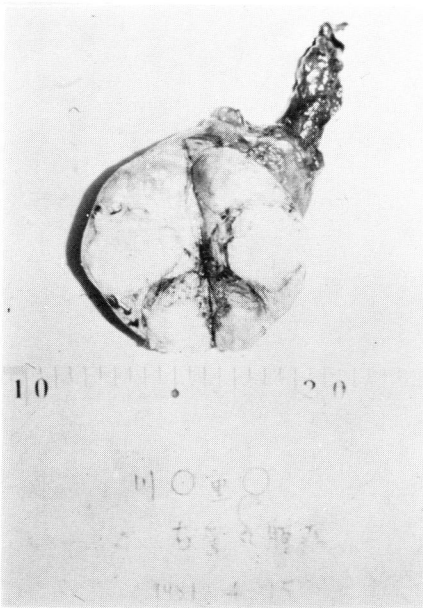


Fig. 3. Cut surface of the tumor of the right testis. It has yellow and greasy contents and contains strands of hair

格で (Fig. 1), 栄養状態は中等度. 眼瞼結膜, 眼球結膜にはそれぞれ貧血, 黄疸等を認めない. 胸部理学的所見には異常なく, 腹部は平坦で軟, 肝, 脾, 両腎を触知しない. 右睾丸は鶏卵大, 睾丸感を欠き, 弾性硬で一部波動が認められた. 左睾丸は示指頭大であり,

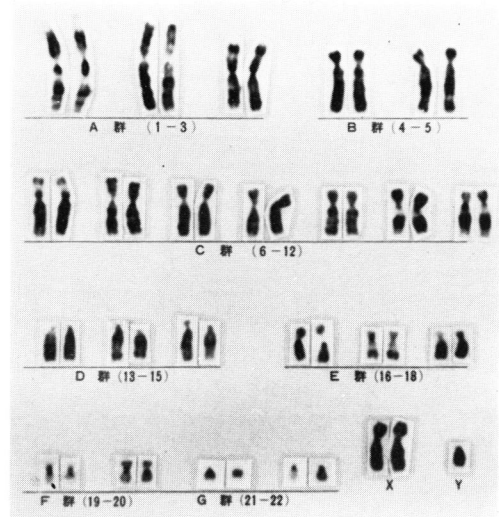


Fig. 2. The karyotype of the patient showing 47, XXY

陰毛は粗で女性型である. また, 前立腺は小さく触知された. 発声は成人男性型であり, 女性乳房は明らかではなかった. 表在リンパ節の腫脹は認められなかった. 精液検査所見では無精子症であった.

臨床検査成績: 血液所見: CRP (-), 赤血球 $444 \times 10^4/\text{mm}^3$, 色素量 14.1 g/dl, Ht 41%, 白血球 $4,100/\text{mm}^3$, 血小板 $261,000/\text{mm}^3$ 血液化学所見: 総蛋白 8.2 g/dl, A/G 1.48, Na 144 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 107 mEq/l, GOT 7 U, GPT 5 U, ALP 4.1 KAU, LDH 275 U, BUN 14 mg/dl, Creatinine 1.0 mg/dl, α -fetoprotein 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEA 2.8 ng/ml, 尿中 HCG 14.9 mIU 内分泌学的検査: 尿中 17-KS 5.7 mg/day, 17-OHCS 4.6 mg/day, gonadotropin > 48 U, 血清 testosterone 2.19 ng/ml 染色体検査: 47, XXY (Fig. 2)

尿検査に異常なく心電図も正常であった.

X線検査: 胸部撮影に異常なく, 尿路造影では, 奇形等の異常を認めなかった.

以上の検査結果から, Klinefelter 症候群と判断し, 右睾丸腫瘍については, 同年4月15日, 右高位除睾丸術を施行した. また同時に, 左睾丸生検を施行した.

摘出標本 (Fig. 3): $7 \times 5 \times 3$ cm, 重量 100 gr. 剖面では, 黄色グリス状の内容物を含む嚢状の睾丸で, 軟骨様の硬い部分や毛髪も認められた.

病理組織学的所見: 腫瘍壁には良く分化した毛髪, 皮脂腺, 表皮等, 皮膚付属器を含めた皮膚構成成分が認められた. 悪性所見はなく, 成熟奇形腫と診断された (Fig. 4). また左睾丸の生検標本では, 萎縮あるいは

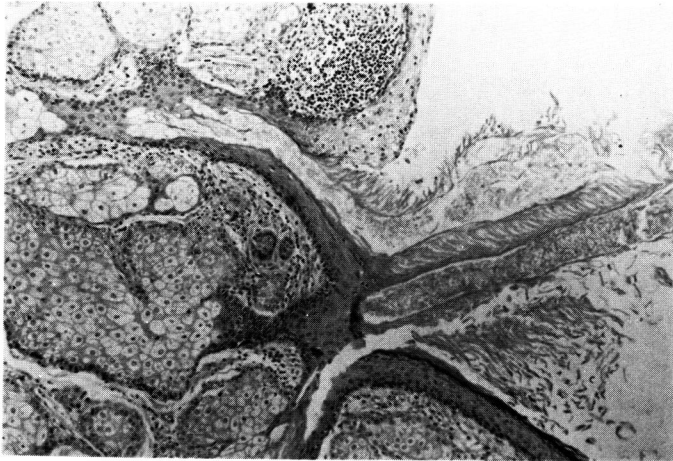


Fig. 4. Histological findings: Mature teratoma of right testis. Keratinizing squamous epithelium and sebaceous glands are shown

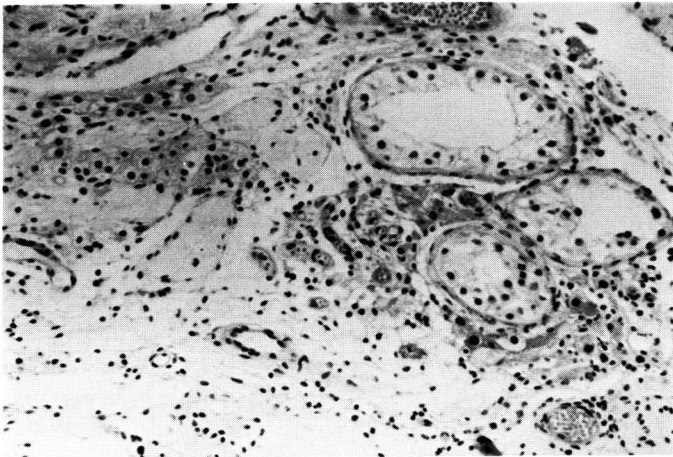


Fig. 5. Biopsy of the left testis: Atrophic and hyalinized seminiferous tubules are shown

は硝子化した精細管が確認された (Fig. 5).

術後経過：術後経過は順調で、補助的治療はおこなわず、術後17日目退院した。術後9カ月後の現在、外来通院にて観察中であるが、経過は良好である。

考 察

染色体異常を持つ個体に腫瘍発生の危険率が高いことは、45XO/46XYの性腺にみられる gonadoblastomaをはじめ、脳腫瘍における G 22 モノソミー、急性白血病における C 3 トリソミー、および、リンパ腫における D 14 長腕の延長等、性染色体ならびに常染色体の異常に伴うものが、いくつかあげられるところからも良く知られているところである。Klinefelter 症候群においては、乳癌との合併例が比較的多く、Coley ら¹⁾ (1971) がその9例を集計しているのを始

め、同一家系に発生した例も報告されている。そのほか、膀胱癌²⁾、性腺外精上皮腫³⁾との合併例も報告されている。

腫瘍を合併した Klinefelter 症候群患者に関しては、Mukerjee ら⁴⁾ (1970) の興味ある実験結果が記載されている。彼らは肺癌を合併した XY/XXY モザイク型 Klinefelter 症候群患者から得られた線維芽細胞について検討し、in vitro において、simian papovavirus 40 による neoplastic transformation が、正常人細胞よりも3ないし10倍の頻度で起こることを観察し、さらに、患者の細胞系では、XY細胞系よりも3倍の頻度で同じ transformation が起こること、ならびに、患者の腫瘍細胞中に、高頻度に性染色質陽性細胞が認められることなどから、XXY細胞系には、癌発生要素のある可能性を推測している。

Tsung and Heckman⁵⁾ (1974) は Klinefelter 症候群での瘍腫発生は、染色体異常に加えて、免疫異常とも関連があることを示唆している。彼らは、腫瘍増殖と免疫異常とは、実際には同一過程における異なる phase を表わしているとの見地から、無グロブリン血症患者に結合織疾患が多いのと同時に、白血病やリンパ腫の合併例が報告されていること、および、この疾患が伴性遺伝であることなどから、X染色体が無グロブリン血症だけでなく、腫瘍発生にも影響している可能性があるとしている。また、Klinefelter 症候群の中には、リウマチ性関節炎、SLE、あるいは、抗核抗体陽性糸球体腎炎などの合併例が時としてみられるが、同様の因果関係が推察されているようである。これらについては、減数分裂時の卵の不分離の trigger になるものとして virus の役割を仮定し、引き続いて起きる異常な細胞増殖と、抗原抗体複合体や免疫異常を誘導する抗体への刺激にも、この virus が trigger になるとする興味ある考え方がなされている。

睾丸腫瘍と Klinefelter 症候群の合併について、Gustavson ら⁶⁾ (1975) は、睾丸奇形腫細胞自身に X 染色質陽性例がしばしばみられる事実や、睾丸奇形腫には Y 染色質陽性例が認められる事などから、この両者の合併は決して偶然ではないと述べ、XXY という

genetic imbalance と睾丸腫瘍の発生とが、同一の要因では起こらないまでも、緊密な関係にあることは否定できないとしている。また、Dodge ら⁷⁾ (1969) も、乳癌との関連から、本症の複雑な内分泌学的異常と睾丸腫瘍発生との間には、何らかの因果関係があるものとしている。

しかしながら、現実には、Klinefelter 症候群と睾丸腫瘍との合併例はきわめてまれで、著者らが調べた限りでは、Table 1-a)^{8,9)} に示すごとく、本邦報告例は自験例を含めて3例であり、自験例のような成熟奇形腫が2例、および、精上皮腫が1例であった。患者の年齢はいずれも30歳代で、患側は右2例、および、左1例であった。陰囊内容腫大を主訴としたものは1例のみであった。また、この内1例は、18歳時、睾丸固定術を受けた既往を持っている。核型はいずれも 47, XXY であるが、1例では、15番目の染色体の短腕に螢光を持つ satellite 形成が認められており、この患者の母親と同胞3名にも、同様の satellite 形成が発見されている。このような常染色体における螢光物質は、Y染色体からの転座によるものと考えられているが、phenotype には異常をきたすことはないときれている。Isurugi ら⁸⁾ (1977) は、この物質と腫瘍との因果関係は明らかではないが、何らかの遺伝的要素が含

Table 1-a.) Reports of testicular tumors associated with Klinefelter's syndrome in Japan

報告年度	報告者	年齢	主訴	睾丸腫瘍組織診断	核型	備考
1	1976 岩動ら	32	右陰囊内容腫大	右精上皮腫	47, XXY, 15s+	18才時右睾丸固定術
2	1978 NAGATAら	37	右尿管結石	左成熟奇形腫	47, XXY	
3	1981 自験例	32	不妊	右成熟奇形腫	47, XXY	

Table 1-b.) Reports of testicular tumors associated with Klinefelter's syndrome in other countries

報告年度	報告者	年齢	主訴	睾丸腫瘍組織診断	核型	備考
1	1957 Beattie	64	不明	右胎児性癌	不明	女性型性染色体
2	1963 Arduino & Glucksman	67	左睾丸腫大	左間質細胞腫	不明	女性型性染色体
3	1969 Dodgeら	74	左胸部腫瘍	左間質細胞腫	47, XXY	乳癌合併
4	1975 Gustavsonら	7.5w	水頭症 両側陰囊内容腫大	両側成熟奇形腫	47, XXY	同胞
5	"	6w	右陰囊内腫瘍 左陰囊内容欠如	両側成熟奇形腫	47, XXY	

まれているのではないかと述べている。なお、本邦では、non-germinal origin の腫瘍との合併例は報告されていない。

他方、欧米例でも Table 1-b) ^{6,7,10,11)} に示すごとく、同胞に発生した両側奇形腫の2例、胎児性癌の1例、および、間質細胞腫の2例が報告されているにすぎない。患者の年齢は、生後6週から74歳、患側は右1例、左2例、および、両側2例であった。核型は不明な例を除いて、いずれも47,XXYであった。この内1例は、主訴が胸部腫瘍であり、乳癌を合併していたものである。欧米例では、間質細胞腫2例が報告されているが、これについて、Dodgeらは、Klinefelter症候群の患者では gonadotropin の排泄が上昇し、間質刺激ホルモンが高値を示すが、こうした間質細胞が常に過剰な刺激を受けている状態では、腫瘍発生に理想的な環境ができていたものと述べている。

両者の合併が少ない理由として、Nagataら⁹⁾(1978)は、Klinefelter症候群では睾丸の障害があまりにも急速で、かつ非可逆的であるためであると述べている。Isurugiらも、この点についていくつかの理由をあげている。すなわち、Klinefelter症候群における胚細胞の変性および消失が思春期前に起きるのに対し、精上皮腫の発生は思春期以後に多い事、あるいは、遺伝的に決定されたものか、または、変性した精細管に対して作られた自己抗体が、胚細胞性腫瘍の発生をおさえるとする免疫学的機序、さらには、いちじるしいFSHの上昇が、腫瘍化よりむしろ胚細胞の変性を促進させるのではないかとする内分泌学的な面等があげられる。したがって、腫瘍化が起こるのは、変性を免がれて造精機能を残したわずかな細胞から、まれにおこるものであるとの考え方がなされているようである。

いずれにせよ、両者の因果関係の解明には、今後の検討を待たねばならないものと思われる。

結 語

32歳男子にみられた、睾丸奇形腫とKlinefelter症候群の合併例について記載した。自験例は本邦第3例目にあたるまれなものである。睾丸腫瘍とKlinefelter症候群との因果関係について、若干の文献的考察を加えた。

文 献

1) Coley GM, Otis RD and Clark WE II: Multiple

primary tumors including bilateral breast cancers in a man with Klinefelter's syndrome. *Cancer* 27: 1476~1481, 1971

- 2) Fujita K and Fujita HM: Klinefelter's syndrome and bladder cancer. *J Urol* 116: 836~837, 1976
- 3) Doli DC, Weiss RB and Evans H: Klinefelter's syndrome and extragenital seminoma. *J Urol* 116: 675~676, 1976
- 4) Mukerjee D, Bowen J and Anderson DE: Simian papovavirus 40 transformation of cells from cancer patient with XY/XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *Cancer Res* 30: 1769~1772, 1970
- 5) Tsung SH and Heckman MG: Klinefelter syndrome, immunological disorders, and malignant neoplasm. *Arch Pathol* 98: 351~354, 1974
- 6) Gustavson KH, Gamstorp I and Meurling S: Bilateral teratoma of testis in two brothers with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Clin Genet* 8: 5~10, 1975
- 7) Dodge OG, Jackson AW and Muldal S: Breast cancer and interstitial-cell tumor in a patient with Klinefelter's syndrome. *Cancer* 24: 1027~1032, 1969
- 8) Isurugi K, Imao S, Hirose K and Aoki H: Seminoma in Klinefelter's syndrome with 47,XXY, 15s+karyotype. *Cancer* 39: 2041~2047, 1977
- 9) Nagata K, Hirano E, Takihara H, Takara M and Sakatoku J: Klinefelter's syndrome and testicular teratoma. *Bull Yamaguchi Med Sch* 25: 209~212, 1978
- 10) Beattie LM: Testicular dysgenesis: report of two cases. *Canad Serv Med J* 13: 469~479, 1957
- 11) Arduino LJ and Glucksman MA: Interstitial cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome: a case report. *J Urol* 89: 246~248, 1963

(1982年3月29日受付)