

FISH 法により診断しえた成人発症思春期前型奇形腫の 1 例

三神 功亮¹, 小島 聡子¹, 清水 伸彦¹, 大塚耕太郎¹
 芳生 旭辰¹, 巢山 貴仁¹, 荒木 千裕¹, 増田 広¹
 富居 一範², 山崎 一人², 納谷 幸男¹

¹帝京大学ちば総合医療センター泌尿器科, ²帝京大学ちば総合医療センター病理部

ADULT PREPUBERTAL-TYPE TERATOMA DIAGNOSED
USING FISH ANALYSIS: A CASE REPORT

Kosuke MIKAMI¹, Satoko KOJIMA¹, Nobuhiko SHIMIZU¹, Kotaro OTSUKA¹,
 Kyokushin HOU¹, Takahito SUYAMA¹, Kazuhiro ARAKI¹, Hiroshi MASUDA¹,
 Kazunori FUGO², Kazuto YAMAZAKI² and Yukio NAYA¹

¹The Department of Urology, Teikyo University Chiba Medical Center

²The Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center

A 34-year-old man visited our hospital complaining of a small painless left scrotal mass. His serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin-beta levels were normal. Ultrasonography revealed a solitary 14 mm mass. Magnetic resonance imaging revealed a mass with high intensity on T2-weighted imaging. Computed tomography revealed a heterogeneous tumor in the left scrotum. Left high orchiectomy was performed. The histopathological diagnosis was a teratoma without germ cell neoplasia in situ (GCNIS). Fluorescence in situ hybridization analysis showed no appearance of i(12p). The patient was clinically diagnosed as having a prepubertal-type testicular teratoma. Adult teratomas contain GCNIS and are aggressively treated as malignant germ cell tumors. However, a prepubertal-type teratoma is benign and does not relapse. It is essential to validate the appearance of i(12p) to differentiate prepubertal and postpubertal-type teratoma.

(Hinyokika Kiyō 67 : 471-474, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_10_471)

Key words : Testicular tumor, Prepubertal-type teratoma, Adult

緒 言

奇形腫は異所性の内, 外, 中胚葉の組織成分より構成される腫瘍であり, 組織発生の違いによって, Germ cell neoplasia in situ (GCNIS) 非関連細胞胚細胞腫瘍である思春期前型と GCNIS 由来細胞胚細胞腫瘍である思春期後型に分類される. 主に成人期に発生する奇形腫は GCNIS 由来腫瘍と考えられており, 第12番染色体の短腕の増幅, すなわち同腕染色体 i(12p) を有するといわれている. 今回われわれは, FISH 法を用いて i(12p) の有無を確認することにより, 成人男性に発生した思春期前型奇形腫を正しく診断できた 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 34歳, 男性

主 訴 : 左陰囊内容の硬結

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2019年12月頃より, 無痛性の左陰囊内の硬結を自覚. 2020年1月に近医泌尿器科を受診. エコーにて左精巣内に境界明瞭な腫瘍を指摘され, 左精巣腫

瘍を疑われて当科紹介となった.

現 症 : 身長 182 cm, 体重 85.0 kg, 血圧 126/74 mmHg, 脈拍整, 左陰囊内に 1 cm 台の硬く触れる腫瘍を触知した. 可動性は良好. 精索および右陰囊に異常は認めなかった. 鼠径部リンパ節は触知しなかった.

検査成績 : 末梢血検査では白血球 (WBC) 3,500/ml, 生化学検査では C-reactive protein (CRP) 0.3 mg/dl と炎症反応は軽度であった. 腫瘍マーカーは lactic dehydrogenase (LDH) 155 U/l, alpha-fetoprotein (AFP) 4.8 ng/ml (10 < ng/ml), human chorionic gonadotropin (HCG) 0.2 mIU/ml と基準値内であった.

画像所見 : エコーにて左精巣内に低エコーで内部均一な 14 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1). MRI T2 強調画像は, 左精巣内に辺縁低信号で内部は高信号の均一な腫瘍を認めた (Fig. 2). CT 検査では, 左精巣に内部均一で一部に石灰化を伴う径 1.03 × 0.90 cm の腫瘍を認めた. 胸腹部には明らかなリンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった.

精巣類上皮嚢胞などの良性疾患の可能性もあり, 経



Fig. 1. Ultrasonography images showing a low echoic, internally uniform, 14 mm tumor in the left testis.

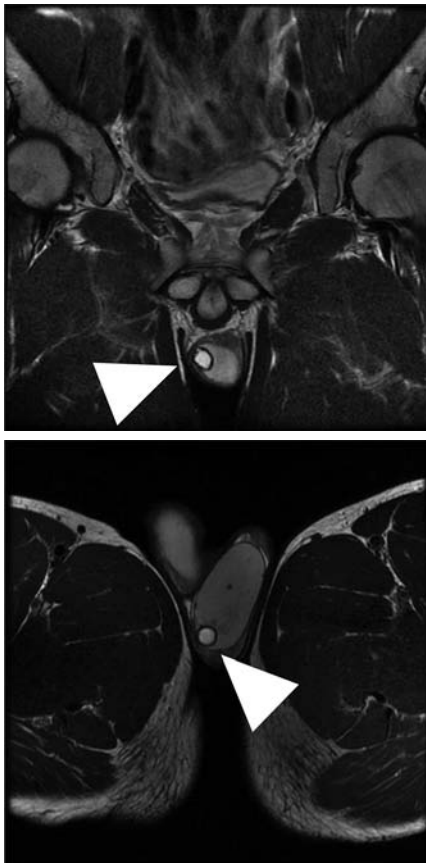


Fig. 2. Magnetic resonance image showing a solid mass on T2-weighted imaging of the left testis, with low-intensity signals externally and high-intensity signals internally.

過観察や精巣部分切除も検討したが、悪性の可能性も否定できないため、2020年5月15日左高位精巣摘除術を施行した。

手術所見：全身麻酔下、仰臥位にて手術を開始した。左鼠径部を鼠経管に沿って皮切をおき、精索および精管を結紮切離した後、左精巣を剥離、創外へ脱転し、摘除した。手術時間は1時間5分、出血量は少量

であった。

摘出標本：左精巣の大きさは60×40×40 mm 大で、断面には径10 mm 大の黄褐色充実調で境界明瞭な腫

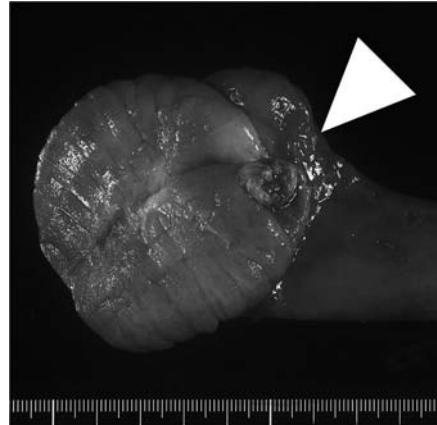
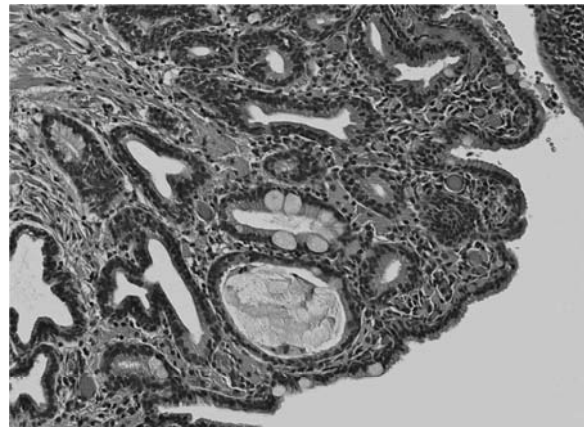
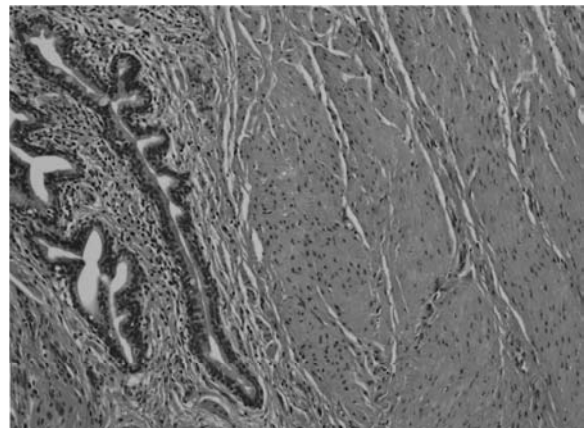


Fig. 3. Macroscopic appearance of the tumor in the left testis. A solid, 10 mm diameter mass is seen in the upper pole of the left testis.



A



B

Fig. 4. Hematoxylin and eosin staining of the testicular tumor was performed. The images show a mature teratoma in the testis. (A) Numerous small cysts lined with tall columnar intestinal epithelial differentiated cells with goblet cells. (B) The tumor consisting of smooth muscle cells.

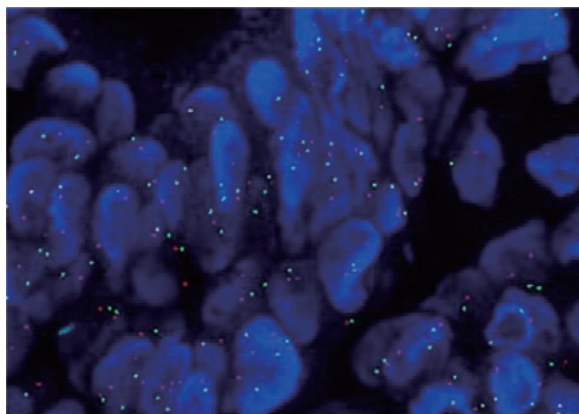


Fig. 5. Red: The short arm of chromosome 12. Green: The centromere of chromosome 12. The overall pattern is diploid with two copies of chromosome 12. There was no overrepresentation of 12p.

瘤が確認できた (Fig. 3).

病理組織所見: 腫瘍は精巣内に限局しており, 平滑筋の発達が目立ち, 線毛上皮ないし腸管類似の腺窩上皮によって被覆されている小嚢胞腔がみられた. いずれも形態的には成熟した成分であり, 明らかな鞘膜を超える浸潤を認めない奇形腫と診断した (Fig. 4). また, 標本上では GCNIS 成分は含まれなかった.

FISH プローベを作成し, i(12p) の染色体異常の検索を行った. 12番染色体短腕のテロメア側を赤で標識し, 12番染色体セントロメア側を緑で標識を行った FISH では, i(12p) の染色体異常を認める場合は, 染色体の短腕同士が近接しているため, 緑のシグナル1個に対し, 赤のシグナル2個が近接してみられることが想定される. しかし今回の検索では赤と緑のシグナルはそれぞれ1対1であり, 明らかな i(12p) を認めなかった (Fig. 5).

術後経過: 発症年齢が34歳であることを考慮すると思春期後型奇形腫の可能性は否定できなかったが, FISH 染色の結果より i(12p) の存在を認めなかったため, 最終的に思春期前型奇形腫と診断した.

念のため, 現在外来にて経過観察中であるが, 術後6カ月経過した現在, 転移や再発は認めていない.

考 察

奇形腫とは, 内胚葉, 中胚葉, 外胚葉の3胚葉組織の混在からなる腫瘍であり, 発生部位から性腺 (精巣, 卵巣) と性腺外 (頭蓋内, 縦隔, 仙尾骨部など) に分けられる¹⁾. 奇形腫には特有の腫瘍マーカーは存在せず, AFP, HCG が組織学的に検索しえなかった悪性成分の検出に有効とされており腫瘍マーカーでの診断も有用とされている²⁾.

従来の奇形腫の WHO 分類第3版 (2004年)³⁾ は形態学的な類似性に基づく分類で, 単一組織型と混合型

に大別され, 単一組織型が数個の腫瘍名 (セミノーマ, 胎児性癌, 卵黄嚢腫瘍など) に分類されていた. ただ, 疫学的, 臨床的, 生物学的な知見が集積されるにしたがって, 奇形腫は, 小児と成人では形態学的には類似していても, 異なる腫瘍と考えられるようになったため, それらを同一の腫瘍名と呼ぶことの不合理性が指摘されるようになり, WHO 分類第4版 (2016年)⁴⁾ の変更に伴い, 精巣腫瘍取り扱い規約第4版 (2018年8月改定)⁵⁾ では組織発生の類似性を優先させた分類に大きく変更され, 精巣胚細胞腫瘍は前駆病変のある GCNIS 由来胚細胞腫瘍と前駆病変のない GCNIS 非関連胚細胞腫瘍に分けられた. GCNIS 由来胚細胞腫瘍には, 種々の形態の腫瘍が含まれており, 形態的には, 精子形成不全, 精細管萎縮, 精細管周囲硬化, 未熟セルトリ細胞, 精細管硝子化, 微小石灰化などが認められ, 第12番染色体の短腕の増幅, すなわち同腕染色体 i(12p) を有することが知られている. 成人の奇形腫は GCNIS 由来胚細胞腫瘍と考えられており, i(12p) を有する. これに対して, 小児の奇形腫は GCNIS 成分を伴わず, かつ i(12p) を有さず, 奇形腫には特定の遺伝子異常は知られていない. これらを踏まえ, 前者は, 奇形腫 (思春期後型) (Teratoma, postpubertal-type), 後者は奇形腫 (思春期前型) (Teratoma, prepubertal-type) と呼ばれ, それぞれ GCNIS 由来胚細胞腫瘍と GCNIS 非関連胚細胞腫瘍に振り分けられた.

組織学的にも思春期前型では思春期後型に比べて, 細胞異型はまったく認められず, 平滑筋組織や線毛上皮細胞, 扁平上皮細胞成分を含む類器管状をしばしば示す傾向がある. また, 生物学的にも思春期前型は思春期後型と比べて良性の経過を示す^{6,7)}.

今回の症例では, 病理組織所見的に GCNIS 成分を含まず, 平滑筋組織や類器管状を認めるなど思春期前型奇形腫を疑う所見が散見されたが, 発症年齢が思春期を過ぎていたことを考慮し, stage Ia の思春期後型奇形腫を疑ったが, 組織学的に思春期前型奇形腫が示唆されたため, FISH による i(12p) の検索を行った (Fig. 5). その結果, 本症例では, i(12p) を認めなかったため, 最終的に思春期前型の奇形腫と診断した.

精巣腫瘍取り扱い規約の改定により今後は組織発生の違いにより, 奇形腫はまず GCNIS 由来胚細胞腫瘍である思春期後型と GCNIS 非関連胚細胞である思春期前型に分類する必要がある. 患者の発症年齢は診断に大きく役立つが, 本症例のように必ずしも患者の年齢だけでは診断できない場合がある. 組織学的に判断が難しい場合は, FISH による i(12p) の有無の検索が有用となる. 以前の取り扱い規約では成人奇形腫はすべて悪性として取り扱われていたが, 規約の変更

より成人でも思春期前型奇形腫であれば良性疾患として扱われる。病理学的に正しい診断を行うことは、再発のリスクや後治療の必要性を検討する上で非常に重要である。本症例では、FISH 検査により i(12p) を認めないことを確認することで正確に病理学的診断をつけることができた。

結 語

成人に発症した思春期前型奇形腫を、FISH 法を用いることにより正しく診断できた1例を経験した。今回のように思春期前型奇形腫が成人にも発症する症例もいくつか報告されている^{8,9)}。逆に思春期後型奇形腫が性分化異常症の小児に認められることもあり¹⁰⁾、思春期後型奇形腫は悪性腫瘍として再発リスク高く、厳密な経過観察を配慮する必要がある。正しい診断は患者にとっても非常に重要なことである。今回は i(12p) の FISH プローベを院内で作成することで、正確な診断に至ったが、本検査法は一般的に頻用されておらず、今後の課題である。

文 献

- 1) Mostofi FK: Proceedings: testicular tumors: epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* **32**: 1186-1201, 1973
- 2) Simmonds PD, Lee AH, Theaker JM, et al.: Primary pure teratoma of the testis. *J Urol* **155**: 939-942, 1996
- 3) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2004
- 4) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al.: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* **70**: 93-105, 2016
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本放射線科学会・日本臨床腫瘍学会：精巣腫瘍取り扱い規約第4版。pp 50-56, 金原出版, 東京, 2018
- 6) 森永正二郎：【最新泌尿器病理—世界の最先端を学ぶ】パラダイムシフトを迎えた精巣胚細胞腫瘍の概念と分類。 *臨泌* **70**: 760-767, 2016
- 7) 森永正二郎：精巣腫瘍取り扱い規約第4版 ここが変わった！ *診断病理* **36**: 65-72, 2019
- 8) Semjen D, Kalman E, Tornoczky T, et al.: Further evidence of the existence of benign teratomas of the postpubertal testis. *Am J Surg Pathol* **38**: 580-581, 2014
- 9) Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, et al.: Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol* **37**: 827-835, 2013
- 10) Cornejo KM, Cheng L, Church A, et al.: Chromosome 12p abnormalities and IMP3 expression in prepubertal pure testicular teratomas. *Hum Pathol* **49**: 54-60, 2016

(Received on March 24, 2021)
(Accepted on June 11, 2021)