

男性不妊外来で発見された停留精巣術後 発生セミノーマの1例

近藤 宣幸¹, 山田 祐介¹, 邱 君¹, 上田 康生¹
鈴木 透¹, 新長真由美³, 樋口 喜英¹, 丸山 琢雄¹
野島 道生¹, 山本 新吾¹, 小森 慎二², 廣田 誠一³
香山 浩二², 島 博基¹

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²兵庫医科大学産科婦人科, ³兵庫医科大学病院病理部

TESTICULAR TUMOR DETECTED IN A MALE INFERTILITY PATIENT WITH PRIOR ORCHIOPEXY

Nobuyuki KONDOH¹, Yusuke YAMADA¹, Jun QIU¹, Yasuo UEDA¹,
Toru SUZUKI¹, Mayumi SHINCHO³, Yoshihide HIGUCHI¹, Takuo MARUYAMA¹,
Michio NOJIMA¹, Shingo YAMAMOTO¹, Shinji KOMORI², Seiichi HIROTA³,
Koji KOYAMA² and Hiroki SHIMA¹

¹The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

²The Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

³The Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

A 37-year-old man was referred to our hospital with the chief complaint of infertility. Semen analysis at another clinic had demonstrated severe oligozoospermia and he had a history of bilateral orchiopexy for undescended testes. Scrotal ultrasonography revealed a hypoechoic heterogeneous mass (1.5 cm in diameter) within the left testis. With a provisional diagnosis of testicular tumor, left high orchiectomy was performed. Pathological examination of the tumor revealed seminoma. At 12 months after surgery, there has been no evidence of recurrence. Clinicians should be aware of the link between male infertility and testicular cancer, particularly following orchiopexy.

(Hinyokika Kyo 55 : 103-106, 2009)

Key words : Male infertility, Undescended testis, Testicular cancer

緒 言

最近、精巣腫瘍や男性不妊症の罹患率が増加していることが判り、testicular dysgenesis syndrome という概念¹⁾も提唱されている。われわれは当科男性不妊外来において発見された停留精巣術後に発生したセミノーマの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：37歳

主訴：挙児希望

既往歴：5歳時に両側停留精巣にて精巣固定術施行（他院）。

家族歴：両親に不妊治療歴なし。

現病歴：挙児希望にて妻とともに近医産婦人科受診。本人の精液検査にて高度乏精子症を指摘され、2007年5月14日、当科に紹介受診となる。不妊期間41カ月。

初診時現症：前医による精液検査では精子濃度1～

4（ $\times 10^6$ /ml）、運動率0～1（%）であった。胸腹部には下腹部の両側手術痕以外著変なく、表在リンパ

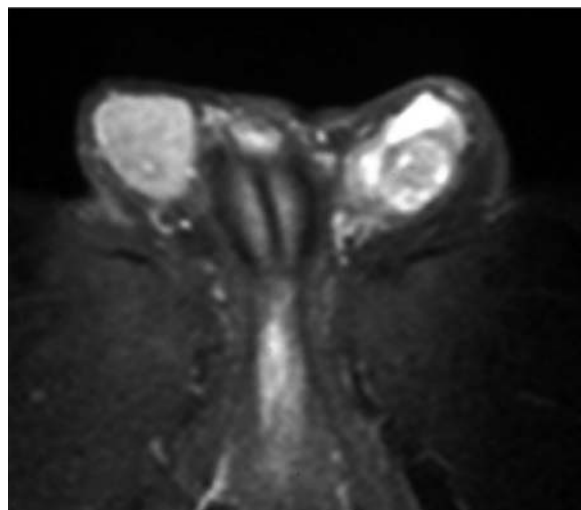


Fig. 1. Scrotal ultrasonography revealed a hypoechoic heterogeneous mass within the left testis (arrows).

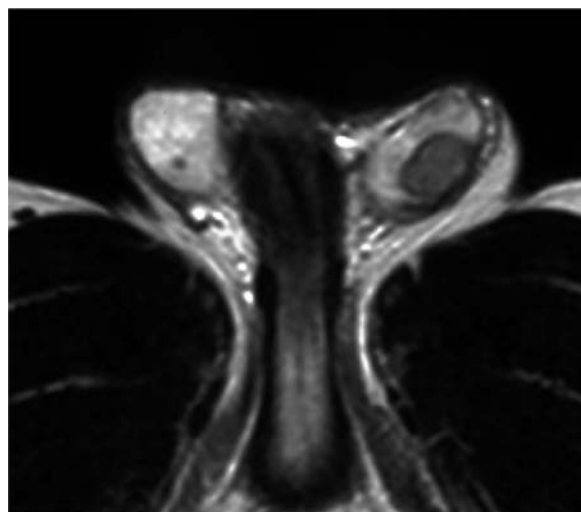
節も触知せず。外陰部では左精巣やや拳上も硬結触知せず。精索静脈瘤は認めなかった。精巣容積は 触診では右 8 ml, 左 16 ml であったが超音波断層法による計測では右 7.05 cm³, 左 7.26 cm³ であった。さらに、左精巣内に 15×10×10 mm 大の周囲より hypoechoic で内部不均一な 腫瘍陰影を認めたが、微少石灰化所見はなかった (Fig. 1)。ひきつづき施行した MRI では、T1 強調で造影効果があり、T2 強調で、筋肉より high intensity の腫瘍陰影を認めた (Fig. 2)。以上の所見より左精巣腫瘍と診断し、患者夫婦に不妊治療に先立って入院による精巣腫瘍への精査・加療を強く勧めて同意を得た。5月29日、当院産科婦人科により精子凍結保存が施行された。

入院時検査成績：末梢血，血液生化学検査に異常を

認めず。血中ホルモン値は，LH 4.67 mIU/ml, FSH 12.35 mIU/ml (正常値 2.00～8.30 mIU/ml), testosterone 7.90 ng/ml, Prolactin 18.29 ng/ml (正常値 3.58～12.78 ng/ml) であった。腫瘍マーカーは，AFP 1.9 ng/ml (正常値 10 ng/ml 以下) であったが， β -



A



B

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the scrotum demonstrated a tumor within the left testis. A: T1-weighted imaging showed a tumor that was enhanced with gadolinium. B: T2-weighted imaging showed that the intensity of the tumor was slightly higher than that of muscle.

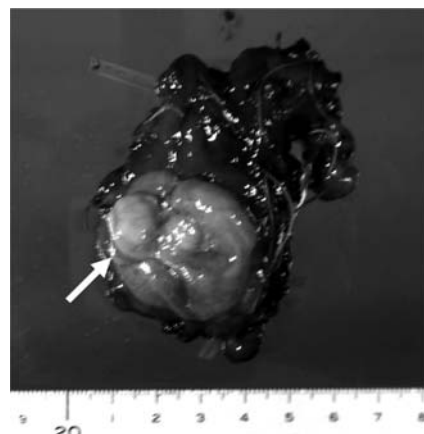
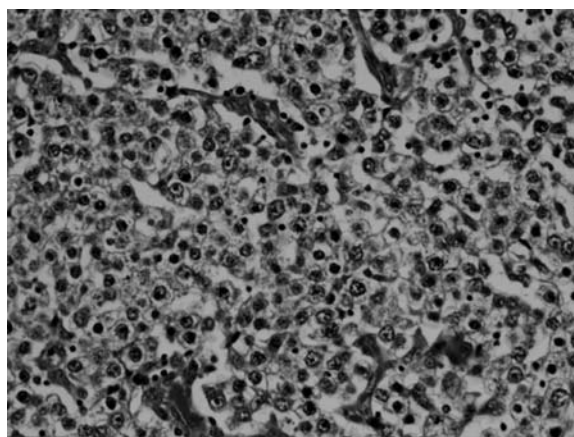
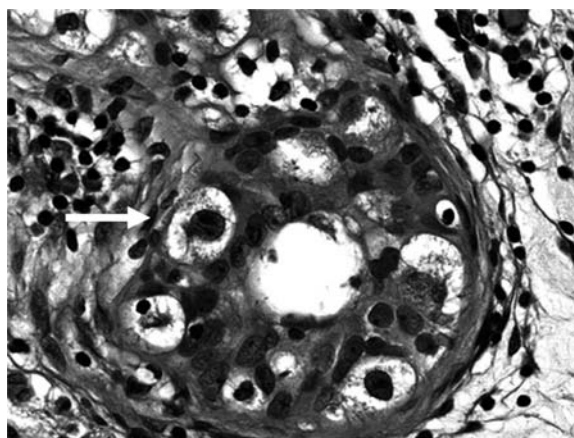


Fig. 3. Gross specimen showing a tumor located within the left testis (arrow).



A



B

Fig. 4. A: Histological examination of the tumor showed seminoma (HE stain, ×200). B: Carcinoma in-situ (CIS) cells were identified within several seminiferous tubules adjacent to the tumor (arrow).

HCG 0.2 ng/ml (正常値 0.1 ng/ml 以下) と軽度高値を示した。

入院後経過: 6月8日, 腰椎麻酔下に左高位精巣摘除術を施行した。精巣と周囲組織の癒着が中等度認めため剥離にやや時間を要したが, 型のごとく手術を終了した。摘出標本の断面では, 腫瘍は実質組織内に境界明瞭に認め, 表面はやや黄色をおびた灰白色で出血や壊死を認めなかった (Fig. 3)。

病理組織学的所見: 白膜内に限局した腫瘍は淡明な胞体を有する細胞が胞巣状に増殖しており, 間質にはリンパ球の浸潤を伴い, seminoma, pure form の所見であった (Fig. 4A)。脈管侵襲像は認めなかった。周囲の精細管内には精子形成像は認められず, 一部に carcinoma in situ (CIS) 細胞を認めた (Fig. 4B)。

退院後経過: 術後17日目の β -HCG は 0.2 ng/ml で術前と不変であったが, 病期診断目的に施行した CT では, リンパ節腫大や遠隔転移を認めず, pT1N0M0 と診断した。術後12カ月現在外来にて経過観察中であり, 対側精巣を含めて再発を認めていない。また術後10カ月での精液検査では精液量 3 ml, 精子数 3,000/ml, 運動率 0% であった。血中ホルモン値は, 術後11カ月で FSH が術前の2倍に増加したが, testosterone 値は変化していない。現在, 凍結精子を用いた顕微受精を施行中である。

考 察

胎児期の精巣に, いわゆる内分泌攪乱物質などの外因, あるいは染色体異常や遺伝子の point mutation などの内因による影響を受けることによる異常が発生して, そのことが停留精巣や尿道下裂, さらに精巣腫瘍の発生や将来の不妊症につながるという概念が提唱され, testicular dysgenesis syndrome (TDS) と呼称されている¹⁾。以前から停留精巣と精巣癌の発生や不妊症との関連性はよく知られていたが, さらに尿道下裂なども包含してこれらの病態に共通した原因を推測するものである。本邦でも停留精巣の術後に発生した精巣腫瘍の報告例²⁾が自験例を数えて50例以上になるが, TDS の概念からすれば, 精巣固定術を行ったにもかかわらず腫瘍が発生することは十分に予想されることである。一方, 腫瘍化の原因は精巣の位置異常による環境の変化であるとする説がある³⁾。その場合には手術時期が議論の対象となるが, 最近13歳未満に施行すれば腫瘍発生率が低下する⁴⁾, あるいは10歳以降の手術ではそれ以前に手術を受けた例より腫瘍発生の危険率が1.3倍高い⁵⁾などの報告がなされている。本邦では停留精巣診療ガイドラインを含めて1~2歳時を手術推奨時期としているが, この時期は腫瘍発生以外の要因, すなわち自然下降や妊孕性さらには本人や両親の精神的影響などを加えた総合的判断に基づくもので

あり妥当と考えられる。前述の南方らの集計²⁾によれば, 固定術後発生の精巣腫瘍患者の手術時期は6カ月から32歳, 平均13.5歳であり現在の推奨時期より高く, 病理組織所見はセミノーマが54.2%, 非セミノーマが45.8%であったとしている。ちなみに自験例は5歳時の手術であるが, それ以前から見つかったのかどうかは不明である。

近年, 補助生殖医療 (ART) を必要とするような精液所見が高度に低下した男性不妊症患者と精巣腫瘍が併行して増加しており, TDS の概念が提唱された背景にもなっている。また海外のコホート研究⁶⁾では精液所見低下例における精巣腫瘍発生の危険率が一般集団の1.6倍であった。さらに米国の男性不妊症のみを比較した研究⁷⁾では約20倍の危険率と報告されており, 発生した全10例とも自験例と同様のセミノーマであった。彼らはセミノーマは非セミノーマに比較すると症状の出現が遅いために, 不妊症と同時に発見される可能性が高いのではないかと述べている。別の報告⁸⁾でも大半がセミノーマであった。自験例にも認められたごとく, セミノーマは CIS から発生する。この点に関して, 18歳以下の停留精巣例と男性不妊症例の多数の精巣生検標本の再検索にて, 両者ともに0.27%に CIS を認めたという報告⁹⁾は, 停留精巣を認めなくても注意が必要であることを示唆している。このような精巣腫瘍の早期発見には超音波断層法が非常に有用であるが, 文献的には男性不妊症患者の1.4%¹⁰⁾無精子症患者の34%¹¹⁾に, 何らかの精巣内病変が描出されている。触診で不明な病変には良性疾患も多いとの指摘もある¹¹⁾が, 自験例は停留精巣の術後であり, 腫瘍マーカーが上昇していたので良性疾患の可能性は否定的であった。自験例では触診のみでは腫瘍を発見できていなかったことから少なくとも男性不妊外来での超音波断層検査はルーチン化が望ましいと考える。なお, 自験例の超音波検査では対側精巣に異常所見を認めなかったが, 手術と同時に対側精巣の生検が必要か否かに関しては必要なし, むしろ禁忌であると考えている。あくまでも今後の経過観察中に腫瘍が確認された場合に精巣ごと摘除すべきである。

自験例は不妊外来で初めて精巣腫瘍が発見されたため, それまでの不妊症以外に突然新たな問題が患者夫婦に持ち上がった。当然ながらこのような急展開時におけるインフォームドコンセントは重要かつ慎重が必要である。自験例は, 停留精巣術後という自覚があったために, 患者本人の受け入れはむしろ配偶者よりも良好であったが, 今後も自験例の様な症例が増加するものと思われる。したがって, 停留精巣の術後の self-examination 教育をさらに充実させるとともに, 腫瘍発生についての適切な啓蒙が今後の重要な課題であると思われる。さらには, TDS の概念に基づくと停

留精巣を認めなくても男性不妊症自体が精巣腫瘍の危険因子の1つであることを認識する必要がある。自験例は産婦人科からの紹介であったが、無精子症や高度乏精子症などでARTが行われる場合に、不妊治療のみにとどまり泌尿器科を経由しないことがないように産婦人科医師へのさらなる啓蒙も重要であろう。

結 語

男性不妊外来で発見した停留精巣術後に発生したセミノーマの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第27回日本アンドロロジー学会において発表した。

文 献

- 1) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E and Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* **16**: 972-978, 2001
- 2) 南方良仁, 山内敏樹: 精巣固定術後に発生した精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **52**: 655-659, 2006
- 3) Husmann DA: Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* **66**: 424-426, 2005
- 4) Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, et al.: Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* **356**: 1835-1841, 2007
- 5) Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, et al.: Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* **178**: 1440-1446, 2007
- 6) Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al.: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* **321**: 789-792, 2000
- 7) Raman JD, Nobert CF and Goldstein M: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* **174**: 1819-1822, 2005
- 8) Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Agarwal A, et al.: Detection of testicular cancer in men presenting with infertility. *Rev Hosp Clín Fac Med Sao Paulo* **58**: 75-80, 2003
- 9) Hadžiselimović F, Herzog B and Emmons LR: The incidence of seminoma and expression of cell adhesion molecule CD 44 in cryptorchid boys and infertile men. *J Urol* **157**: 1895-1897, 1997
- 10) Carmignani L, Gadda F, Mancini M, et al.: Detection of testicular ultrasonographic lesions in severe male infertility. *J Urol* **172**: 1045-1047, 2004
- 11) Eifler JB, King P Jr and Schlegel PN: Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. *J Urol* **180**: 261-265, 2008

(Received on July 14, 2008)

(Accepted on October 1, 2008)