

原発性睾丸カルチノイドの1例

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

篠田 育男, 竹内 敏視, 栗山 学, 坂 義人, 河田 幸道

大雄会第一病院泌尿器科 (部長: 篠田 孝)

山田 伸一郎, 説田 修, 篠田 孝

名古屋市立大学医学部第一病理学教室 (主任: 伊藤信行教授)

白井 智之

PRIMARY CARCINOID TUMOR OF THE TESTIS: A CASE REPORT

Ikuko SHINODA, Toshimi TAKEUCHI, Manabu KURIYAMA,
Yoshihito BAN and Yukimichi KAWADA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Kawada)*

Shinichirou YAMADA, Osamu SETSUDA and Takashi SHINODA

*From the Department of Urology, Daiyuukai First Hospital
(Chief: Dr. T. Shinoda)*

Tomoyuki SHIRAI

*From the First Department of Pathology, Medical School, Nagoya City University
(Director: Prof. N. Ito)*

A case of pure, primary testicular carcinoid tumor in a 27-seven-year-old male is reported. The patient presented with a painless enlargement of the right testis but the serum markers for testicular cancer, including α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin and lactate dehydrogenase, were not elevated. Right orchiectomy was performed. Histologically, the tumor showed a typical appearance of carcinoid tumor. Further examinations such as barium studies, computed tomographic scan and Ga scintigraphy, showed no other lesions, and he received an adjuvant chemotherapy of cyclophosphamide, 5-fluorouracil and adriamycin. He is well and free from symptoms 17 months after surgery.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1257-1263, 1988)

Key words: Carcinoid, Testicular tumor, Primary

はじめに

カルチノイドは、消化管や気管支に好発する比較的悪性度の低い腫瘍で、尿路性器での原発性カルチノイドは稀である。今回、われわれは原発性睾丸カルチノイドの1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 27歳, 男性
主訴: 右陰嚢内容の腫脹

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 23歳時に右尿管結石にて保存的治療を受けて自排石した。

現病歴: 1985年7月上旬より右陰嚢内容の無痛性の腫脹に気づき、改善しないため、大雄会第一病院泌尿器科を受診し、右睾丸腫瘍の疑いにて1985年9月9日入院となった。

入院時現症: 身長 175 cm, 体重 82 kg, 血圧 104/74 mmHg, 体温 36.6°C, 脈拍60/分整, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし。胸腹部に理学的異常所見なし。右睾丸下半部を占める拇指頭大の弾性硬の腫瘤を

触知したが、圧痛は認めなかった。

検査成績：RBC $557 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 17.6 g/dl, Ht 51%, WBC $5,900/\text{mm}^3$, Plt $45 \times 10^4/\text{mm}^3$, T.P. 7.5 g/dl, Albumin 5.2 g/dl, T. Bil 1.3 mg/dl (0.2~1.0), D. Bil 0.3 mg/dl, AlP 7.4 KAU, GOT 19 KU, GPT 21 KU, LDH 177 WU, Na 140 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 89 mEq/l, Ca 10.0 mg/dl, P 3.2 mg/dl, BUN 13.6 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl, Uric acid 5.7 mg/dl, AFP 5.0 ng/ml, HCG $<4 \text{ mIU/ml}$, HCG- β $<0.2 \text{ ng/ml}$, IAP $430 \mu\text{g/ml}$, CRP (—), ESR (60分値) 2 mm, なお、術前に血中セロトニン、ヒスタミンおよび尿中 5 hydroxy indole acetic acid (5 HIAA) は測定していない。

尿検査成績：pH 6, protein (—), glucose (—), 沈渣 RBC 0/hpf, WBC 0~1/hpf, rod (—), coccus (—)。

超音波検査所見：睪丸の大きさは右 $47 \times 29 \text{ mm}$, 左 $35 \times 19 \text{ mm}$ で、右睪丸の腫大を認めるものの内部エコーは均一で、辺縁は平滑・整であり明らかな腫瘍像は認められなかった。

胸部単純写真：異常所見は認めなかった。

リンパ管造影および CT scan：後腹膜リンパ節に異常所見を認めなかった。

以上より、右睪丸腫瘍の診断にて1985年9月10日、腰椎麻酔下で右高位除睪術を施行した。術中、固有鞘膜腔内に黄色透明な液体を認めた。剥離は容易で浸潤を疑わせるような所見は認められなかった。

摘出標本：切除標本は重量 50 g。睪丸の大きさは $55 \times 32 \times 25 \text{ mm}$, 腫瘍の大きさは $30 \times 25 \times 20 \text{ mm}$, 睪丸と腫瘍とは同一の白膜に包まれており腫瘍は被膜により明瞭に境界されていた。腫瘍の剖面は黄褐色、弾

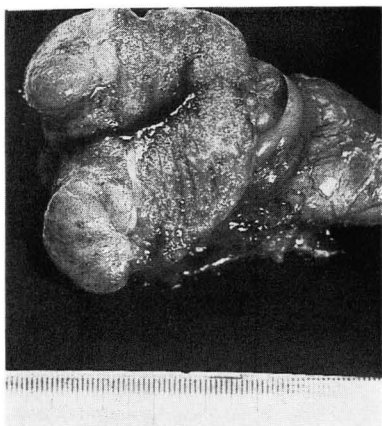


Fig. 1. Cross-section of the right testis containing a well circumscribed, yellowish, solid tumor.

性硬、充実性かつ均一であり、壊死・出血巣は認めなかった (Fig. 1)。

病理組織検査所見：HE 染色 (Fig. 2) では、やや淡赤色の胞体が円形あるいは卵円形の核をもった細胞が、充実性あるいは腺腔形成し、あるいはリボン状配列を示しながら増生していた。また、核の大小不同や分裂像および被膜外への浸潤像を一部に認めた (Fig.

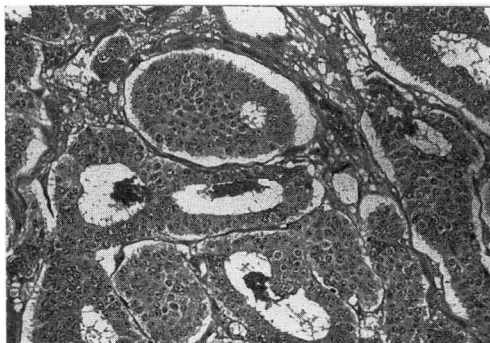


Fig. 2. Histologic appearances of testicular carcinoid tumor, composed of islets, nests and strands of tumor cells showing both solid and acinar patterns (H.E. $\times 400$).

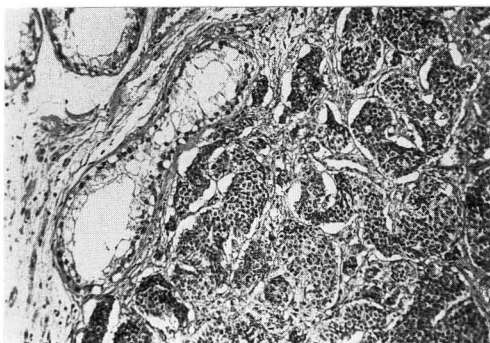


Fig. 3. Histologic appearance of testicular carcinoid tumor. Tumor cells are not capsulated (H.E. $\times 400$).

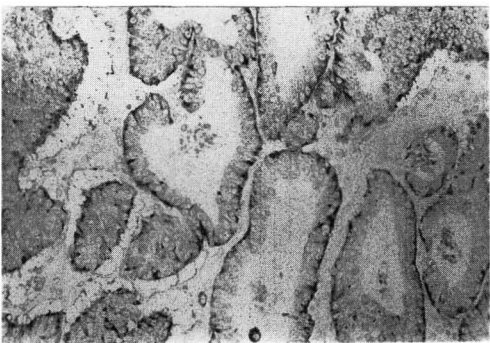


Fig. 4. Positive argyrophilic reaction can be seen (Grimelius stain $\times 400$).

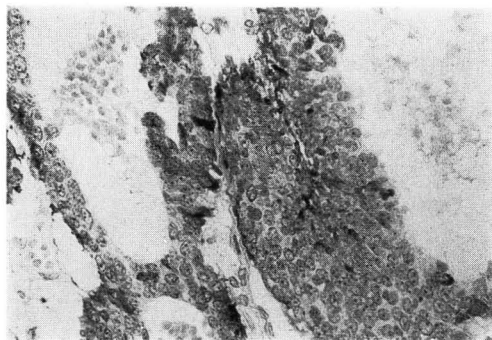


Fig. 5. Argentaffin granules are stained black in some tumor cells (Masson-Fontana stain $\times 400$).

3). Grimelius 染色では陽性顆粒が認められた (Fig. 4). さらに Masson-Fontana 染色も陽性で (Fig. 5) 腫瘍は銀還元性と考えられた。以上の結果より、本腫瘍は病理組織学的に睾丸カルチノイドと診断された。

術後、転移性腫瘍か否かの鑑別のために、ガリウムシンチ、消化管造影、CT scan、超音波検査を施行したが、異常所見は認められなかった。また、腫瘍摘出後ではあるが、血中セロトニン 90 ng/ml、血中ヒスタミン 0.31 mcg/ml、尿中 5 HIAA 3.2 mg/day と正常範囲内であった。術後、化学療法 (5 FU 500 mg i.v. 1/W, adriamycin (ADM) 30 mg i.v. 1/2 W, cyclophosphamide (CPM) 300 mg i.v. 1/2 W) を 3 クール施行後退院となった。術後17カ月の現在、再発転移なく外来通院中である。なお、本症例では術前後を通じて顔面および四肢などの部位の紅潮 (flushing 発作) や下痢、気管支喘息といったいわゆるカルチノイド症候群様の症状は認められていない。

考 察

カルチノイドの名称は、1907年に小腸腫瘍のうち限局性で小腸粘膜から粘膜下層へ成長する癌とよく似ているものの、良性の経過をとる腫瘍に対して、Oberndorfer ら¹⁾によって提唱された。病理組織学的に、カルチノイド腫瘍細胞と、消化管粘膜に分布する Lieberkühn 腺基底部の好銀性顆粒をもっている Kultshitzky 細胞との類似性が指摘された。一方、Gosset と Masson ら²⁾はカルチノイドに Argentaffin-cell tumor (銀還元性細胞腫瘍) の名称を用いることを提唱した。1953年には、Lembeck³⁾がカルチノイド組織よりセロトニンを分離抽出し、さらに、1954年 Thorson ら⁴⁾は、肝転移を伴う小腸カルチノイドで flushing・チアノーゼ・下痢・ペラグラ・喘息・右心弁膜症などの症状を呈した症例を報告し臨床

症状の面からカルチノイド症候群を報告した。また、Page ら⁵⁾は、カルチノイド症候群の臨床症状とセロトニンとの関係を指摘した。その他に、Sandler ら⁶⁾はヒスタミン分泌胃カルチノイドを報告、Oates ら⁷⁾はキニンペプチド分泌カルチノイドを報告しており、functioning tumor としても注目されている。1963年 Williams と Sandler ら⁸⁾は、カルチノイドの腫瘍発生部位を発生学的見地から、前腸系 (argyrophil)、中腸系 (argentaffin)、後腸系 (銀反応陰性) に分類し、それぞれの組織像、ホルモン分泌性、カルチノイド症候群の随伴の有無を検討している。また、Luse ら⁹⁾は電子顕微鏡による超微細構造を研究し、特殊分泌顆粒の存在を明らかにした。

一般に発生部位は、Kultschitzky 細胞が生理的に存在する虫垂・小腸・十二指腸・胃などの消化管や気管支で、他に咽頭粘膜・脾臓・胸腺・甲状腺などの報告例も多い。泌尿器科領域では、睾丸の報告例が多いが、腎臓・膀胱・前立腺の報告例もみられる。睾丸のカルチノイド腫瘍については、1954年の Simon ら¹⁰⁾の症例以後報告例が散見されるが、従来より、(1) 純粋な原発性カルチノイド、(2) 奇形腫を伴った原発性カルチノイド、(3) 転移性睾丸カルチノイドの3者に分類され、著者が欧米を含めた文献上集計し得た限りでは、現在までに (1) が自験例を含めて34例、(2) が9例、(3) が7例であった (Table 1~3)。

組織型については、1971年曾我ら¹¹⁾は62例のカルチノイドを検討し、組織学的に以下の5つの組織型に分類した。

A: Tumors with nodular solid nests and peripheral invading cords. (22.6%)

B: Tumors with trabecular or ribbon-like structure forming a frequent anastomosing pattern. (21%)

C: Tumors with a tubular, acinar or rosette-like structure. (3.2%)

D: Tumors with structures of lower or atypical differentiation. (9.7%)

E: Mixed; Tumors with mixed-structures of any combination of the above. (43.5%)

A, B, E の各型はカルチノイドの典型的な組織像であり HE 染色にて診断可能であるが、C, D の各型は、好銀染色、銀還元染色あるいは電子顕微鏡による腫瘍内の特殊分泌顆粒の証明が診断上必要であると述べている。

診断は、組織学的には HE 染色での特異的な組織学的形態 (前述の A, B, E 型)、および好銀性顆粒

Table 2. 原発性睾丸カルチノイド (奇形腫を伴う)

No	報告者	報告 年度	年齢	部位	大きさ (cm) testis tumor	カルチノイド 症候群	銀染色	転移	術後経過	文 献
1	Simon	1954	58	左	5	—	+	—		J. Urol., 72 : 802-804, 1954
2	Berkheiser	1959	54	左	8×6.5×5	—	+	—		J. Urol., 82 : 352-355, 1959
3	Sinnatamby	1973	31	左	4	—	+	—	6ヵ月生存	Brit. J. Urol., 60 : 576-579, 1973
4	Berdjis & Mostofi	1977	40	左	4.5×3×2.5	—	+	—	2.5年生存	J. Urol., 118 : 777-782, 1977
5	"	1977	22	左	6.5×4	—	+	—	4年生存	
6	Goglio	1978								Chirurgia Italiana, 30 : 286-293, 1978
7	Bates	1981	53	右	1.5×0.8×0.5			—	2年生存	J. Urol., 126 : 55-56, 1981
8	Kaufman	1985	43	右	3			+(リンパ節)	2年生存	Urology, 25 : 534-536, 1985
9	坂本	1986	50	右	1.3×1.2×1.2	—	+	—	14ヵ月生存	日泌尿会誌, 77 : 1874-1878, 1986

Table 3. 転移性睾丸カルチノイド

No	報告者	報告 年度	年齢	部位	大きさ (cm) testis tumor	原発巣	カルチノイド 症候群	銀染色	他の転移巣	術後経過	文 献
1	Dockerty & Scheifby	1955	35	右	2.5		+		+(腸間膜リンパ節)	12年死亡	Amer. J. Elin. Path., 25 : 770-774, 1955
2	Kemble	1968	63	右	0.5	回腸	—	+	+(肝、リンパ節)	数ヵ月死亡	Brit. J. Urol., 40 : 580-584, 1968
3	Brown	1976							+(肝)		Pathology of the testis, R.C.B. Pugh,
4	"	1976							+(腹腔内)	1年死亡	Blackwell Scientific Publications,
5	"	1976								2年生存	London, 308-309, 1976
6	Berdjis & Mostofi	1977	66			回腸		+		死亡	J. Urol., 118 : 777-782, 1977
7	"	1977	61			回腸	+	+		死亡	

(Grimelius 染色), 銀還元性顆粒 (Masson-Fontana 染色) の証明が重要であり, さらには電顕的に特殊分泌顆粒の証明が, 腺癌とまぎらわしい組織像 (前述の C, D 型) を呈する症例や銀反応無反応型の確診に有用である. 生化学的には, 血中セロトニンやヒスタミンの上昇, 尿中 5HIAA の上昇がみられることもある. また, 臨床的には下痢, 喘息様発作, 顔面紅潮などといったカルチノイド症候群を呈することもある. しかし, 泌尿器科領域のカルチノイドは発生頻度が低いばかりか, カルチノイド症候群を呈する頻度も低い. ため, 多くの症例で手術による組織診断によってはじめて診断されているのが現状である.

従来より, 原発性睾丸カルチノイドは予後がよいとされていたが, 転移例や死亡例の報告も散見されている¹²⁻¹⁵⁾.

曾我ら¹⁶⁾は, 97例の消化管カルチノイドを検索し, 81例 (83.5%) に浸潤性を認めたため明らかに悪性と判定可能であり, また, 残りの16例 (16.5%) は粘膜下層に限局するものの悪性を否定し得なかったと報告した.

さらに, Sanders¹⁷⁾ の984例の消化管カルチノイドの集計でも45.7%に浸潤性を認め, また3,266例の消化管カルチノイドの集計では19.4%に転移例を認めたと報告した. 以上より, 多くのカルチノイドが上皮性悪性腫瘍としての性格を有し, その悪性度は無視し得ないと結論づけている.

このようなことより, カルチノイドに対する治療は, 悪性腫瘍に準じて行うべきであると考えられる. 現時点では, 手術的治療が最も根治的であるが, 他に化学療法や放射線療法も試みられている. Mayo Clinic group¹⁸⁾ の52例のカルチノイドに対する化学療法では, 5FU 単独で43%, streptozotocin 単独で50%, 5FU+streptozotocin で66%の有効率であったと報告されている. Mengel ら¹⁹⁾は, CPM と MTX が有効であったとしている. Legha²⁰⁾ は, 32例 (大部分が消化管原発) に対する化学療法の結果 partial response 7例を認め, うち5例は ADM 単独または ADM と他剤の併用であったと報告している. 一方, 西村ら²¹⁾は, 後腹膜原発のカルチノイドに対して ⁶⁰Co 5,000 rad の放射線療法が有効であった1例を報告している.

本例では組織所見にて一部に浸潤性を認めたため, 高位除瘤術を施行した後に adjuvant chemotherapy として, CPM, ADM, 5FU からなる化学療法を3クール施行した. 術後17カ月の現在, 再発・転移を認めていない.

結 語

27歳男性の右睾丸原発カルチノイドを報告し, 若干の文献的考察を行った.

文 献

- 1) Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z. Path **1**: 426-432, 1907
- 2) Gosset A and Masson P: Tumeurs endocrines de l'apennine. Presse Med **25**: 237-240, 1914
- 3) Lembeck F: 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. Nature **172**: 910-911, 1953
- 4) Thorson A, Björck G, Björkman G and Waldenström J: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. Am Heart J **47**: 795-817, 1954
- 5) Page IH, Corcoran AC, Udenfriend S, Szoedsma A and Weissbach H: Argentaffinoma as endocrine tumor. Lancet **1**: 198-199, 1955
- 6) Sandler M and Snow PJD: An atypical carcinoid tumor secreting 5-hydroxytryptophan. Lancet **1**: 137-139, 1958
- 7) Oates JA, Pettinger WA and Doctor RB: Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. J Clin Invest **45**: 173-178, 1966
- 8) Williams ED and Sandler M: The classification of carcinoid tumors. Lancet **1**: 238-239, 1963
- 9) Luse SA and Lacy PE: Electron microscopy of a malignant argentaffin tumor. Cancer **13**: 334-346, 1960
- 10) Simon HB, McDonald JR and Gulp OS: Argentaffin tumor (carcinoid) occurring in a benign cystic teratoma of the testicle. J Urol **72**: 892-894, 1954
- 11) Soga J and Tazawa K: Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. Cancer **28**: 990-998, 1971
- 12) Berdjis CC and Mostofi FK: Carcinoid tumors of the testis. J Urol **118**: 777-782, 1977
- 13) Sullivan JL, Packer JT and Bryant M: Primary malignant carcinoid of the testis. Arch Pathol Lab Med **105**: 515-517, 1981
- 14) Hosking DH, Bowman DM, McMorris SL and Ramsey EW: Primary carcinoid of the testis with metastases. J Urol **125**: 255-256,

- 1981
- 15) Kaufman JJ and Waisman J: Primary carcinoid tumor of testis with metastasis. *Urology* **25**: 534-536, 1985
- 16) 曾我 淳: 胃腸管カルチノイドの症候・診断・治療, 今日の臨床外科, 第19巻, 榊原 仟ほか監修, 217-231, メジカルビュー社, 東京, 1980
- 17) Sanders RJ: Carcinoids of the gastrointestinal tract, American lecture series 884, Kugelmass IE, 1-133, Charles, C Thomas, Springfield Illinois USA, 1973
- 18) Davis Z, Moertel CG and McIlrath DC: The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* **137**: 637-644, 1973
- 19) Mengel CE and Shaffer RD: The carcinoid syndrome. In *Cancer Medicine*. Holland JF and Frei E, III (ed), 1584-1594, Lea and Febiger, Philadelphia, 1973
- 20) Legha SS, Valdivieso M, Nelson RS, Benjamin RS and Bodey GP: Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors: Experiences with 32 patients and a review of the literature. *Cancer Treat Rep* **61**: 1699-1703, 1977
- 21) 西村一男, 小川 修, 吉村直樹, 中川 隆, 佐々木美晴, 高橋 玲: コバルト照射が奏功したと思われる後腹膜腔カルチノイドの1例. *臨泌* **38**: 425-427, 1984

(1987年6月25日受付)