

精巣腫瘍患者の対側精巣組織の検討

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室（主任：大島博幸教授）

後藤 修一・高木健太郎・福井 巖

東 四雄・竹内 信一・大島 博幸

東京都立大久保病院泌尿器科（医長：細田和成）

細田 和成・関根 英明・小林 剛

国家公務員共済九段坂病院泌尿器科（医長：小林信幸）

小 林 信 幸

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE CONTRALATERAL TESTIS IN PATIENTS WITH TESTICULAR TUMOR

Shuichi GOTO, Kentaro TAKAGI, Iwao FUKUI, Yotsuo HIGASHI,

Shinichi TAKEUCHI and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. H. Oshima)

Kazushige HOSODA, Hideaki SEKINE and Tsuyoshi KOBAYASHI

From the Department of Urology, Okubo Metropolitan Hospital

(Chief: Dr. K. Hosoda)

Nobuyuki KOBAYASHI

From the Department of Urology, Kudanzaka Hospital

(Chief: Dr. N. Kobayashi)

Biopsy of contralateral testis of 20 patients with an unilateral testicular tumor was carried out to evaluate the morphological changes of the contralateral testis caused by the tumor. Serum β -chorionic gonadotropin (β -hCG), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and α -fetoprotein (AFP) levels before orchiectomy were examined as a function influencing morphological changes of the contralateral testis.

Typical carcinoma in situ was found in a case of ipsilateral testis. The presence of a few atypical germ cells, however, was the only finding of the contralateral testis of three patients. Five of 20 patients revealed hypospermatogenesis in the contralateral intact testis. Most of the other patients also showed sloughing of germinal epithelium suggesting disorder of spermatogenesis. Johnsen's mean score count and tubular wall thickening were related to neither clinical stages, ESR, serum β -hCG, AFP, LH nor FSH levels. Tubular wall thickening was observed in 8 of 10 patients with a tumor weighting over 150 g, but was found in only 1 of 10 patients with a lighter tumor ($p < 0.01$)

Key words: Testicular tumor, Morphological changes of the contralateral testis

緒 言

精巣腫瘍患者における対側精巣生検の意義は carcinoma in situ の存否とその造精機能の把握にあると考えられる。前者については5%にこれを認めるとい

い¹⁾、時間経過に伴って腫瘍化する場合も報告されている。後者に関しては精巣腫瘍患者の造精機能は低下しているとの報告が多く²⁻⁴⁾、対側陰のう内温度の上昇、免疫学的機序の関与⁵⁾、および血清 hCG 値の上昇といった腫瘍発生そのものの影響という考え方があ

Table 1. Patient characteristics.

Case No.	Age	Tumor				ESR (mm/hr)	AFP (ng/ml)	β -hCG (ng/ml)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	Contralateral testis	
		Type	Weight	Stage	Duration						MSC	Tubular wall
1	24	s	50(g)	I	1(month)	-	-	0.2	25	5	9.8	n-t
2	28	s	50	I	2	5	1.2	1.0	14	11	9.0	n-t
3	22	s	50	IIA	2	3	3.2	0.9	-	-	8.9	n-t
4	34	s	100	IIA	1	10	5.1	0.8	12	4	8.7	n-t
5*	48	n-s	50	I	1	-	480	1.0	-	-	5.9	n-t
6	30	n-s	30	IIA	1	-	-	1.7	48	5	7.4	t
7	22	n-s	115	IIA	4	13	560	10.6	102	8	9.3	n-t
8	35	n-s	30	IIA	3	2	1.0	0.2	-	-	8.9	n-t
9*	38	s	40	IIA	6	-	3.1	1.2	-	-	6.9	n-t
10*	33	n-s	50	I	1	2	40	0.2	19	13	9.0	n-t
11	27	n-s	170	I	2	25	-	2.0	-	-	7.5	t
12*	36	s	320	IIA	24	35	3.8	4.5	54	5	6.6	n-t
13*	56	s	165	I	3	12	1.0	1.9	-	-	6.9	n-t
14*	36	n-s	150	IIA	1	18	2.4	1.3	-	-	8.8	t
15	25	s	870	IIA	11	-	5.0	119	32	7	8.0	t
16	48	n-s	630	I	12	54	3.5	1.2	-	-	8.3	t
17	35	s	425	I	3	-	5.0	0.2	-	-	8.5	t
18	24	s	450	IIA	4	2	1.0	9.9	-	-	9.2	t
19	25	n-s	540	IIIO	9	3	72	500	40	10	3.7	t
20	26	n-s	320	IIIE2	17	63	8.0	4000	236	11	9.1	t

MSC: Johnsen's mean score count, s: seminoma, n-s: non-seminoma, n-t: not thickened, t: thickened and *: who has offsprings. Duration means month intervals from recognition of testicular tumors by patients themselves to undergoing orchiectomy. Normal limits: β -hCG; <1.0ng/ml, AFP; <10ng/ml, LH; <30mIU/ml and FSH; <22mIU/ml.

る一方、停留精巣や不妊症患者での腫瘍化に代表されるごとく腫瘍発生時すでに造精機能が障害されているという考え方もある。今回われわれは成人精巣腫瘍20例の対側生検組織像と腫瘍パラメータとを比較しこれらの点に関して検討したので報告する。

対象と方法

東京医科歯科大学および関連施設を受診し対側精巣生検を行ない得た成人精巣腫瘍患者20例を対象とした。内訳はセミノーマ10例、非セミノーマ10例であり、patient characteristicsはTable 1に示した。全例停留精巣の既往はなかった。除睾時対側精巣生検を行ない(1カ所)、5例はブアン固定、15例は10%ホルマリン固定後H.E.染色を行なった。Germ cellの評価にはJohnsen's mean score count(以下MSC)を用い30個以上の精細管につき検討した。同時に明らかな肥厚の有無により精細管壁の状態を2群に分類し検討した。なおsperm countおよび対側精巣容量については測定症例が少なく検討できなかった。

結 果

20例の平均年齢は32.6歳(22~56)でありMSCの平均は8.0(3.7~9.8)であった。症例19(MSC 3.7)および症例20(MSC 9.1)の組織像を示す(Fig. 1, 2)。MSC 7未満の症例が5例あり、MSC 7以上の造精機能が比較的良好に保たれていると考えられる

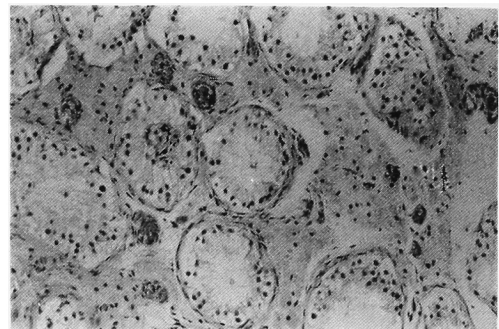


Fig. 1. Spermatogenesis of contralateral testis. MSC: 3.7, with tubular wall thickening. H.E. staining. $\times 50$. (case 19).

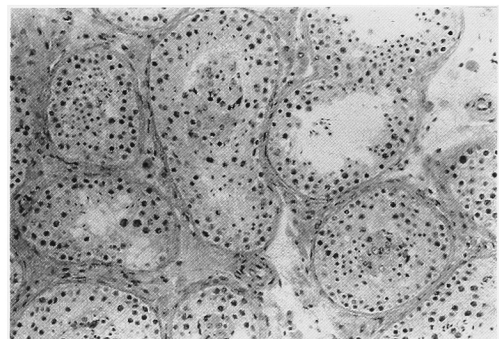


Fig. 2. Spermatogenesis of contralateral testis. MSC: 9.1, with tubular wall thickening. H.E. staining. $\times 50$. (case 20).

症例でも精上皮脱落は高頻度に認められた。精細管壁の肥厚は9例に認められた。

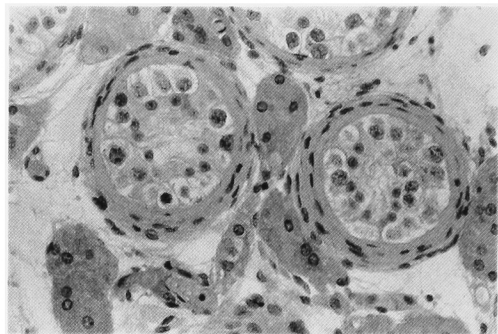


Fig. 3. Typical CIS in testicular tissue adjacent to tumor. H.E. staining. $\times 100$. (case 6).

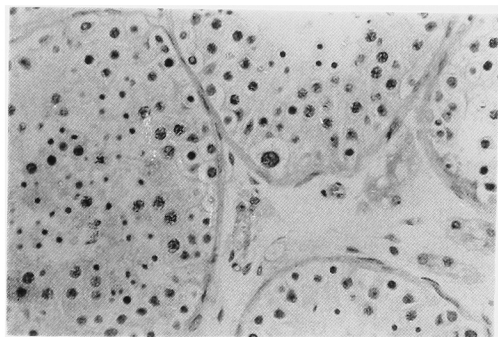


Fig. 4. Atypical germ cell in contralateral testis of the tumor. H.E. staining. $\times 100$. (case 1).

腫瘍側の一見正常な精巣組織内に、1例で Fig. 3 に示したとき典型的な CIS を認めた。対側精巣においてはヘテロクロマチンに富んだ大型の核を持つ細胞を1~2個有する精細管を3例に認めたものの、典型的な CIS は発見されなかった (Fig. 4~6)。

臨床病期、および腫瘍の全身に対する影響の一つの指標である血沈値は両者とも造精機能との関係を認めなかったが、血沈値亢進例は精細管壁の肥厚を示す例が多かった (Fig. 7)。しかし病期と管壁の変化とは関係を認めなかった。

原発巣重量と対側精細管壁肥厚をみると、その重量が大きい程壁肥厚を伴う傾向があり、150 g 以上の10例中8例にこれを認めたが150 g 未満では10例中1例にこれを認めるにすぎず、その頻度に有意差を認めた ($p < 0.01$, Fig. 8)。また MSC は150 g 以上の対側精巣では6.9 (3.7~9.2)、150 g 未満では8.4 (5.9~9.8) であったが MSC が低い1例を除くと腫瘍重量と対側 MSC との関係はないものと考えられた。当然ではあるが症状自覚より受診までの期間は腫瘍重量が大きいほど長い傾向にあり、150 g 以上では平均8.6カ月 (1~24)、150 g 未満では2.2カ月 (1~6)

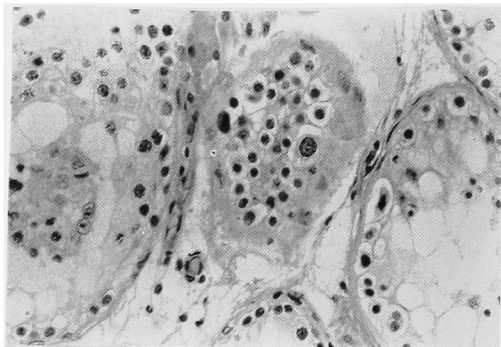


Fig. 5. Atypical germ cell in contralateral testis of the tumor. H.E. staining. $\times 100$. (case 13).

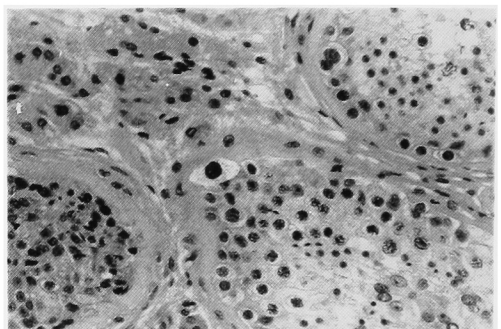


Fig. 6. Atypical germ cell in contralateral testis of the tumor. H.E. staining. $\times 100$. (case 14).

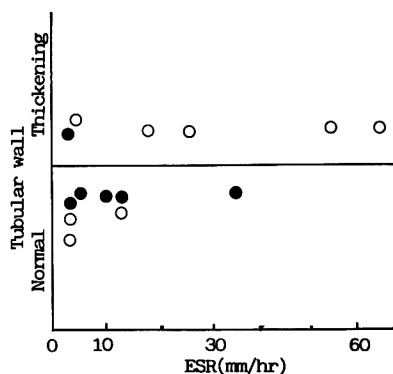


Fig. 7. Relation between ESR and tubular wall. ●: seminoma ○: non-seminoma.

であった。

β -hCG 値正常例でも精細管壁肥厚例があるが、高度の症例では1例を除き全例管壁の肥厚を認めた (Fig. 9)。しかし造精機能と β -hCG 値の間 (Fig. 10) および AFP 値と精細管の形態とは関係を認めなかった。ちなみに精細管壁肥厚9例の MSC は平均7.8 (3.7~9.2) で、非肥厚11例の平均は8.2 (5.9~

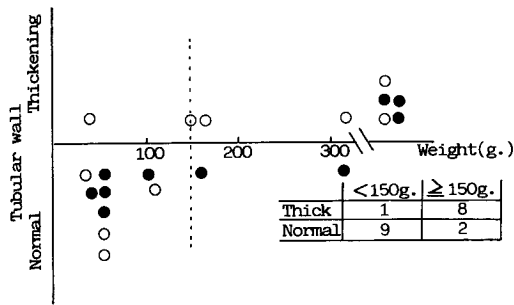


Fig. 8. Relation between tumor weight and tubular wall.
●: seminoma ○: non-seminoma

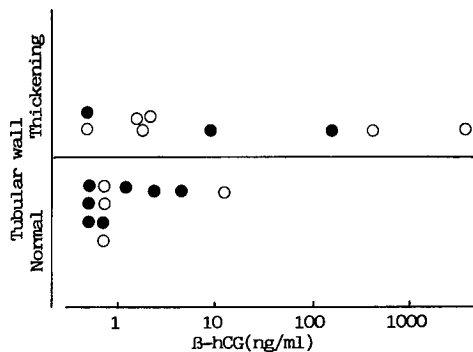


Fig. 9. Relation between β -hCG level and tubular wall.
●: seminoma ○: non-seminoma

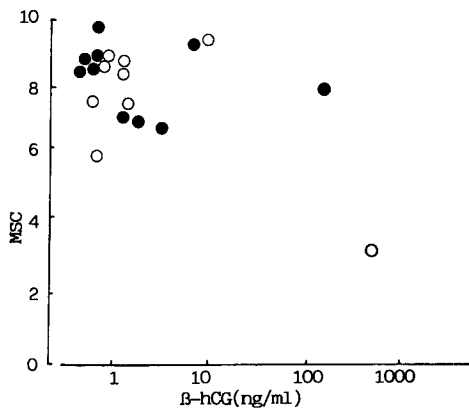


Fig. 10. Relation between β -hCG levels and MSC.
●: seminoma ○: non-seminoma

9.8)であった。

血清 LH および FSH 値は 10 例が測定されており、FSH は全例正常域であり、LH は高 β -hCG 症例では高値を示し、 E_2 も高い傾向にあったが、MSC および精細管壁肥厚との連関は認められなかった。

原発巣重量 150 g 未満 10 症例のうち 6 症例で腫瘍側

に肉眼的に精巣組織の残存を認め、それを組織学的に検討したところ、典型的な CIS を認めた 1 例を含めて全例に精細管壁の肥厚を認めその MSC は対側のそれに比し全例低下していた。

考 察

CIS は Hedinger ら⁶⁾ によると核小体を有し濃染する大型の核を持った細胞が壁の肥厚した精細管内に一列に存在する状態と定義され、精巣腫瘍側では 90% に、対側には 5% で認められるという^{1,7)}。今回対側精巣生検 3 例に大型のヘテロクロマチンに富む核を有する細胞を認めたが、いずれも生検組織の一切片中の 1~2 個所に認めたにすぎず、CIS としてよいのかどうか疑問が残るところであった。このような場合フェリチンや胎盤性アルカリフォスファターゼ染色の手段による確認が必要であると考えられた^{8,9)}。

対側精巣の造精機能についてはわれわれは精液検査を行なわなかったが Jewett ら²⁾ の 86 例の精液分析の報告ではセミノーマ、非セミノーマ例ともコントロール群の 40% の総精子数を示し 23 例 (27%) で 1,000 万以下であったという。その精子数が対側精巣の造精機能のみを反映しているといっても対側精巣の造精機能障害を示すものであると考えられる。一方 Berthelsen & Skakkebaek³⁾ の 200 例の対側生検組織の検討ではその 1/4 の症例に spermatogenic arrest, Sertoli cell-only tubules, ヒアリン化精細管、および CIS を認め全体的な強い造精機能障害の存在を示している。そしてその原因として hCG 値と総精子数に負の相関を認めることより hCG の上昇が原因の一つであることを示唆している。しかし全例が hCG の上昇を呈しているわけではないことから、陰嚢内温度の上昇や免疫学的機序を含めた他の因子の関与、あるいはこのような後天的な障害因子とは別に精巣腫瘍患者の先天的な造精機能障害の可能性もあるとしている。

われわれの検索では少数例ではあるが対側精巣の造精機能の低下を 20 例中 5 例に認め上述の報告³⁾ の頻度と一致する。さらに腫瘍重量と対側精細管壁の肥厚に有意の連関が認められた。精索静脈瘤^{10,11)}、および停留精巣¹²⁾の電頭による検討例では、まず精細管基底膜の infolding などの形態学的変化と、apical portion での空胞化という Sertoli 細胞障害が認められ、固有層の肥厚とともに精上皮構成細胞の障害が進行することが知られている。そしてその変化をきたす時間経過はそれらの疾患の性質上年余にわたることが予想され MSC の低下も序々に進行していくものと考えられている。本論文における症例の場合、症状自覚より



Fig. 11. Spermatogenesis of contralateral testis. MSC: 6.9, without tubular wall thickening. H.E. staining. $\times 50$. (case 9).

除手術までせいぜい1年未満の経過であったが、それでも腫瘍重量の大きい症例では精細管壁の肥厚が多くに認められる一方 MSC が比較的良好に保たれているものの精上皮の脱落が多くの精細管で認められた。この所見はその後の時間経過が長ければさらに進行して造精機能障害に結びつくものと考えられる。

一方、腫瘍重量と対側精細管壁肥厚との連関が認められた事実は、対側精巣の障害は腫瘍発生による陰嚢内温度上昇による結果である可能性を示唆している。しかし1例ではあるが症例9のごとく (Fig. 11) 壁肥厚がなくとも MSC 低下を呈す場合が認められ、腫瘍発生時すでに造精機能低下を呈していた症例が混在している可能性を否定できない。さらに β -hCG が高値で壁肥厚が認められても MSC が 8.0, 9.1 と比較的良好な症例 (症例15, 20) と症例19のごとく 3.7 と悪い症例が認められることも精巣腫瘍患者の造精機能障害の多様性を示すものであろう。

結 語

20例の成人精巣腫瘍症例の対側精巣生検組織について Johnsen's mean score count, および精細管壁の肥厚の有無と各腫瘍パラメータにつき検討した。対側精細管壁の肥厚は原発腫瘍重量 150 g 以上の症例で明らかに高率であり、精上皮脱落も多くの精細管で認められた。したがって対側精巣の造精機能障害は腫瘍発生そのものが主因であると考えられたが、精細管壁の変化なく高度な造精機能障害を認めた例もあり対側精巣機能障害の原因は多様であることが示唆された。

なお本論文の要旨は第51回東部総会で発表した。

文 献

- 1) Berthelsen JG, Skakkebaek NE, Maase H, Sorensen BL and Mogensen P: Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. *Br Med J* **285**: 1683~1686, 1982
- 2) Jewett MA, Thachil JV and Harris JF: Exocrine function of testis with germinal testicular tumour. *Br Med J* **286**: 1849~1850, 1983
- 3) Berthelsen JG and Skakkebaek NE: Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril* **39**: 68~75, 1983
- 4) Hendry WF, Stedronska J, Jones CR, Blackmore CA, Barrett A and Peckham MJ: Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre-and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br J Urol* **55**: 769~773, 1983
- 5) Teodorczyk-Inzewan J, Jewett MAS, Burke CA and Rosenberg SO: Detection of the circulating antibodies to teratocarcinoma defined antigens in patients with testicular tumors. *Clin Exp Immunol* **40**: 438~444, 1980
- 6) Sigg C and Hedinger C: Early detection of testicular cancer. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Grigor KM and Visfeldt J, pp. 163~164, Scriptor, Copenhagen, 1981
- 7) Jacobsen GK, Henriksen OB and Masse H: Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malignant germ cell tumors. *Cancer* **47**: 2660~2662, 1981
- 8) Coffin CM, Ewing S and Dehner LP: Frequency of intratubular germ cell neoplasia with invasive testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* **109**: 555~559, 1985
- 9) Jacobsen GK and Pedersen BN: Placental alkaline phosphatase in testicular germ cell tumors and in carcinoma-in-situ of the testis. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect A* **92**: 323~329, 1984
- 10) 笹川五十次・片山 喬: 精索静脈瘤の研究—第1報 ヒト精索静脈瘤精巣の光顕的・電顕的研究. *日泌尿会誌* **77**: 867~877, 1986
- 11) 笹川五十次・片山 喬: 精索静脈瘤の研究—第2報 ラットにおける実験的精索静脈瘤精巣の光顕的・電顕的研究. *日泌尿会誌* **77**: 1067~1077, 1986
- 12) 小寺重行・ヒト停私睾丸の精細管壁に関する電顕的研究. *日泌尿会誌* **75**: 1528~1540, 1984
(1986年11月7日受付)