

45,X/46,X,del(Y) 男性に発生した 精巣腫瘍の 1 例

友政 宏¹, 飯山 徹郎¹, 岡田 弘²

¹板橋中央総合病院泌尿器科, ²獨協医科大学越谷病院泌尿器科

TESTICULAR GERM CELL TUMOR ARISING IN THE MALE WITH A CHROMOSOMAL ABNORMALITY OF 45,X/46,X,DEL(Y)

Hiroshi TOMOMASA¹, Tetsuro IYAMA¹ and Hiroshi OKADA²

¹The Department of Urology, Itabashi Chuo Medical Center

²The Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

A 25-year-old-man came to our outpatient clinic complaining of swelling of the left scrotal contents. He had a past history of 3 surgeries for hypospadias. His left testis was stony hard and testicular tumor was suspected. High orchiectomy was performed under general anesthesia. The pathological diagnosis was mixed type testicular germ cell tumor. Chromosomal analysis revealed a karyotype of 45,X/46,X,del(Y). Most of the long arm of the Y chromosome was missing. Prophylactic chemotherapy was performed. Treatment options for genetically high risk patients of testicular malignancies were discussed.

(Hinyokika Kiyo 58 : 49-52, 2012)

Key words : Testicular tumor, Chromosomal abnormality, 45,X/46,X,del(Y)

緒 言

性染色体異常は性分化に影響するだけでなく、悪性腫瘍の発生にも関与する可能性が示唆されている¹⁾。今回われわれは 45,X/46,X,del(Y) を有する男性に合併した精巣腫瘍の症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 25歳, 男性

主訴 : 左側精巣腫大

既往歴 : 尿道下裂手術 3 回 (7 歳から 12 歳), 他院での検査で無精子症と染色体異常を指摘されているが, 詳細は不明。

現病歴 : 2009 年 10 月から左精巣の無痛性腫大に気づいていた。さらに増大するため, 同 12 月当科外来を受診した。触診所見より精巣腫瘍を疑い, 入院となった。

初診時現症 : 身長 160 cm, 体重 51.1 kg, 翼状頸あり。外反肘なし。女性化乳房なし。陰毛 Tanner 4 度。右精巣は 10 ml 程度で硬結を触知せず。左精巣は全体に骨様硬で小鶏卵大に腫大していた。

検査成績 : WBC 4,100/ μ l (正常範囲 4,000~8,500), RBC 459 $\times$ 10⁴/ μ l (415~550), Hb 13.7 g/dl (13.5~17.5), Ht 42.2% (39~51), Plt 24.4 $\times$ 10⁴/ μ l (12~36), TP 6.9 g/dl (6.5~8.2), Alb 4.4 g/dl (3.8~5.3), T-Bil 0.8 mg/dl (0.3~1.2), GOT 23 U/l (8~40), GPT 22 U/l (5~45), LDH 170 U/l

(115~245), ALP 286 U/l (100~340), BUN 8.9 mg/dl (8~23), Cr 0.79 mg/dl (0.61~1.08), UA 5.2 mg/dl (3.8~7.0), Na 142 mEq/l (136~147), K 4.0 mEq/l (3.5~5.0), Cl 107 mEq/l (98~108), Ca 8.8 mg/dl (8.5~10.5), CRP 0.03 mg/dl (0~0.1), α -FP 146.0 ng/ml (0~10), hCG- β 0.2 ng/ml (0~0.1), LH <0.10 mIU/ml (0.10~8.70), FSH <0.30 mIU/ml (0.30~13.80), PRL 20.08 ng/ml (3.70~16.30), testosterone 8.64 ng/ml (2.00~7.60), free-T 13.7 Pg/ml (8.5~27.9) と精巣腫瘍マーカーの高値と下垂体性腺刺激ホルモンの低下を認めた。

染色体検査 : 真実を知りたいという患者および父親の強い希望もあり, 染色体検査を行った。末梢血リンパ球培養による染色体分析の結果はモザイクであり, 45,X[11]/46,X,del(Y)(q11.2)[9] であった (Fig. 1)。FISH 法による解析では SHOX (Short stature Homeobox containing gene) (+), SRY (+), DYZ3 (Y 染色体動原体) (+), DAZ (無精子症遺伝子) (-), DYZ1 (Y 染色体長腕の繰り返し配列) (-) であり, Y 染色体長腕末梢側の広範囲な欠損が示唆された。

画像検査所見 : 胸部, 腹部の CT スキャンでは遠隔転移を疑わせる所見はなかった。

手術所見 : 左側精巣腫瘍の診断で 12 月左側高位精巣摘除術を施行した。

摘出標本所見 : 摘出標本は 6.0 $\times$ 4.5 $\times$ 1.0 cm であった。肉眼的には正常の精巣組織は見られず, ほとんど腫瘍組織に置き換えられていた。

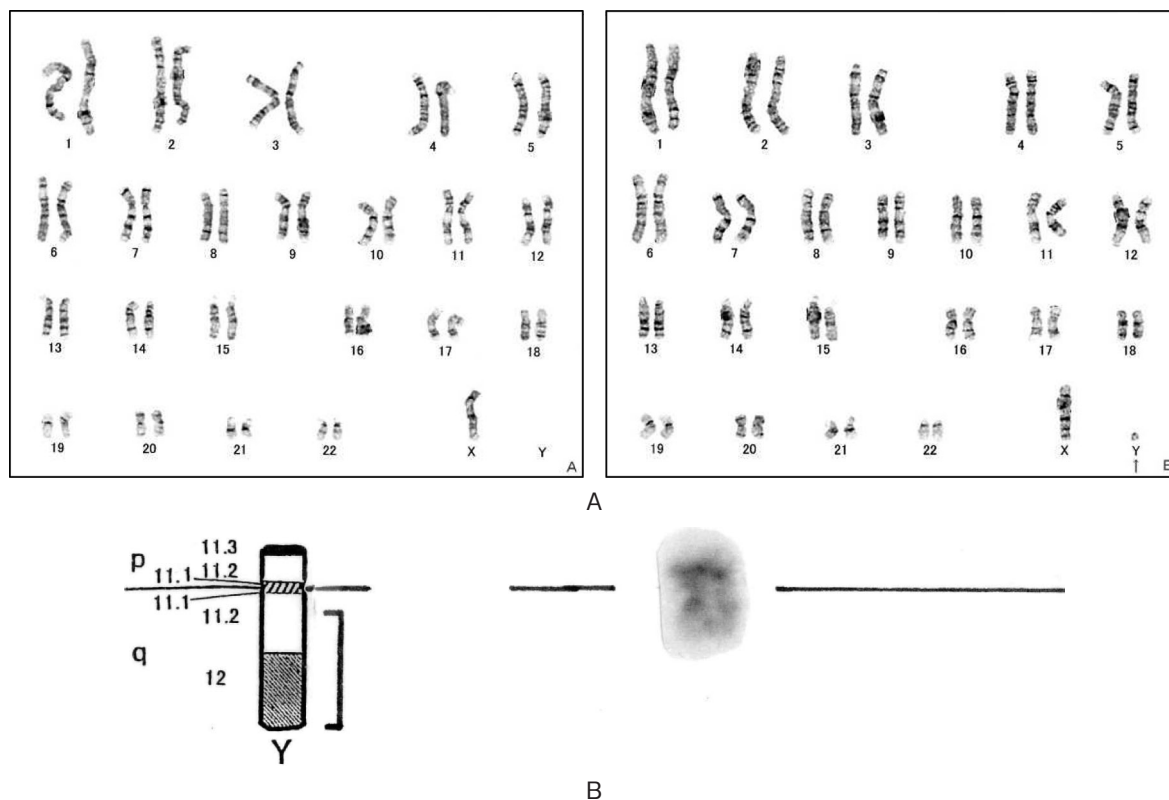


Fig. 1. Twenty peripheral lymphocytes were analyzed for the karyotype of the patient. Mosaic karyotype was revealed with 45,X[11]/46,X,del(Y)(q11.2)[9] (A). Most of the long arm of the Y chromosome was missing (B).

病理組織所見：混合型の精巣胚細胞腫瘍，pT1 で脈管侵襲は認めなかった。ほとんどは yolk sac tumor であり，その他 seminoma, embryonal carcinoma, teratoma の成分が見られた (Fig. 2)。非腫瘍部分にも胚細胞は見られず，一部には intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) を認めた (Fig. 3)。

術後経過：術後の精液検査所見は 0.5 ml，無精子症であった。術後腫瘍マーカーは順調に低下したが，再発・転移の危険因子とされる embryonal carcinoma を含んでおり^{2, 3)}，患者および父親の希望も強いことから，再発予防の目的で化学療法を行った。再発予防には精巣腫瘍ガイドラインや NCCN のガイドラインにはシスプラチン，エトポシド，プレオマイシンによる化学療法 (BEP 療法) が推奨されているが，本症例では肺線維症の副作用を避けるために PE 療法 2 コースを施行した。術後 3 カ月後の採血では FSH 27.98 mIU/ml，LH 15.91 mIU/ml，テストステロン 9.67 ng/ml，遊離テストステロン 7.9 pg/ml と高ゴナドトロピンであり，精巣機能の障害が示唆された。退院後は再発の徴候なく外来で経過観察中である。

考 察

45,X/46,XY のモザイクは稀な染色体異常で約 15,000 出生に 1 人の頻度と考えられている¹⁾。Y 染色体の形態異常 (欠損，2 動原体，環状染色体など) を

有する場合，発生初期の体細胞分裂において異常な Y 染色体が消失しやすいため，45,X とのモザイクになりやすいと考えられている⁴⁾。自験例では Y 染色体の長腕のほとんどが欠失していた。おそらく，受精前あるいは受精後きわめて早期に Y 染色体に大きな欠損ができ，46,X,del(Y) の受精卵から分裂を繰り返すうち，発生の初期に一部の細胞での異常な Y 染色体の消失が起こったものと推定される。45,X/46,XY 症例の場合，表現型は様々で，約 90% は男性であるが，性別判定が困難な例，女性，ターナー症候群の徴候をとった女性まで様々である¹⁾。一般に低身長である。自験例でも低身長であり，身長を規定すると考えられている SHOX 領域の数的な不足によるものと考えられる。一方，男性，女性の身長差に関わる遺伝子 (Y chromosome growth control gene, GCY) が Y 染色体動原体付近の長腕に存在することが推定されているが⁵⁾，自験例では切断部位が長腕近位側であり，その関与の可能性もあるが不明である。

45,X/46,XY 男性症例では精巣腫瘍の発生頻度が高いことが知られている。Y 染色体を含むモザイクターナー症候群や 45,X/46,XY の多い混合性性腺異形成症 (mixed gonadal dysgenesis) でも gonadoblastoma, dysgerminoma などの発生頻度が高く，30% にのぼるという報告もあり，性腺摘除が勧められている⁶⁾。近年，Y 染色体短腕部を中心に testis-specific

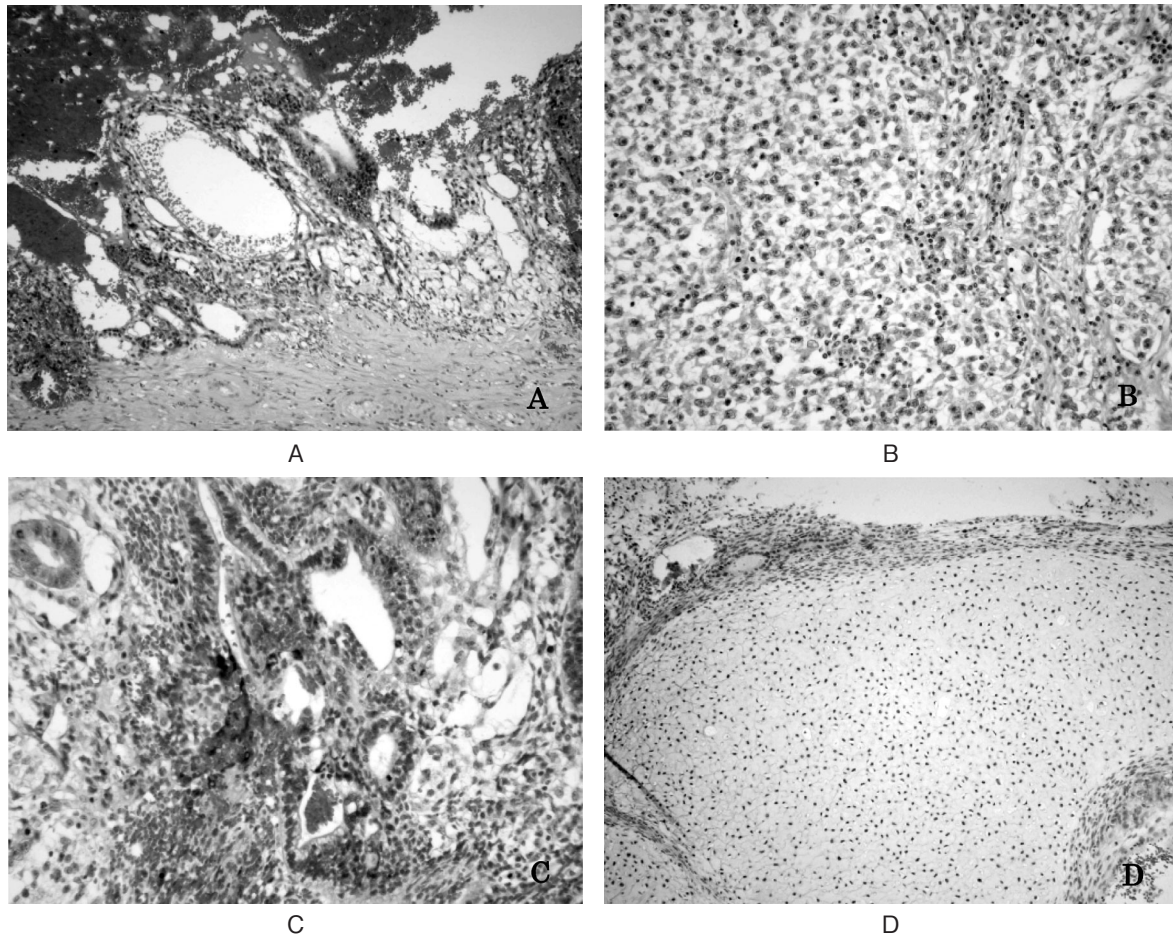


Fig. 2. Histopathologically the testicular tumor consisted of Yolk sac tumor (A), seminoma (B), embryonal carcinoma (C) and teratoma (D).

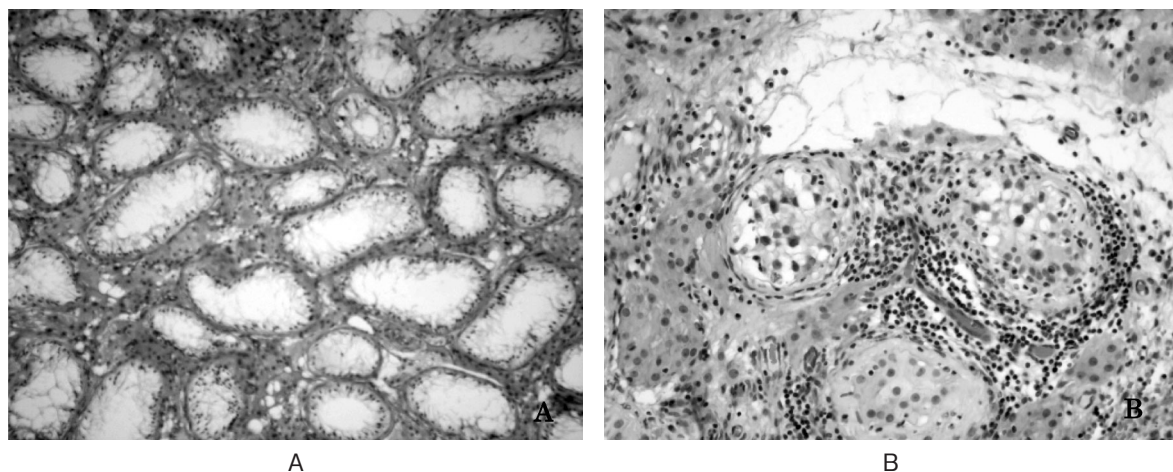


Fig. 3. A: Atrophic seminiferous tubules were containing Sertoli cells only. B: Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) were found in several seminiferous tubules.

protein Y-encoded (TSPY) gene の存在が示唆されている⁷⁾. X染色体上に存在する類似構造を持った TSPY X-homologue (TSPX) gene が生殖細胞の分裂を抑制的にコントロールするのに対し, TSPY gene は生殖細胞の分裂を促進する生理作用を有し, 特に正常な機能を損なわれた生殖細胞に対しては腫瘍化を促す可能性がある⁷⁾. 自験例ではY染色体短腕部

を有することから, 精巣腫瘍発生に関与した可能性が高い.

45,X/46,XY の症例では若年での腫瘍発生のリスクが高いことから思春期までは1年に1回の超音波検査, 思春期終了後の精巣生検, さらにその後1年ごとに超音波検査で経過観察し, 20歳でもう一度精巣生検を行うことが推奨されている^{1, 8)}.

精巣の前癌病変と考えられている intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) に対しては、片側例に対しては精巣摘除術、両側例やすでに対側の精巣を失っている症例に対しては放射線治療が一般的である^{9, 10)}。放射線治療後の生検では腫瘍細胞だけでなく、正常の胚細胞も消失しており、再発の危険性は少ないと考えられている^{11, 12)}。一方、抗癌剤治療後は ITGCN は消失するものの、胚細胞は残存しており、抗癌剤治療後に進行癌に進展した症例の報告もあることから厳重 follow up が必要とされている。自験例では患側の精巣摘除術の時点では染色体分析の結果は判明しておらず、対側の精巣生検は行わなかった。術後は、すでに化学療法を行っていること、定期的、慎重な触診、超音波検査、血液検査により早期発見が可能と考えられること、健側の造精機能は期待できないものの、男性ホルモンの産生は期待できることから対側の生検や摘出術は行わなかった。慎重な経過観察が必要と考えられる。

結 語

45,X/46,X,del(Y) の男性に発生した混合型精巣腫瘍の症例を報告した。精巣腫瘍発生の危険性の高い染色体異常に対しては慎重な経過観察が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Lee CF, Su PH, Chen JY, et al.: Short stature in patients with 45,X/46,XY mosaicism: report of three cases. *Acta Pediatr Taiwan* **47**: 312-316, 2006
- 2) Westermann DH and Studer UE: High-risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the case for chemotherapy. *World J Urol* **27**: 455-461, 2009
- 3) Tomomasa H, Shimizu H, Sato S, et al.: Clinical study of testicular germ cell tumors. *Acta Urol Jpn* **47**: 389-395, 2001
- 4) Franceschini G, D'Alba P, Costantini M, et al.: Synchronous bilateral breast carcinoma in a 50-year-old man with 45,X/46,XY mosaic karyotype: report of a case. *Surg Today* **36**: 71-75, 2006
- 5) Kirsch S, Weiss B, Zumbach K, et al.: Molecular and evolutionary analysis of the growth-controlling region on the human Y chromosome. *Hum Genet* **114**: 173-181, 2004
- 6) Mancilla EE, Poggi H, Repetto G, et al.: Y chromosome sequences in Turner's syndrome: association with virilization and gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* **16**: 1157-1163, 2003
- 7) Lau YF, Li Y and Kido T: Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* **87**: 114-122, 2009
- 8) Muller J, Ritzen EM, Ivarsson SA, et al.: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res* **52**: 11-14, 1999
- 9) Giwercman A, von der Maase H, Skakkebaek NE, et al.: Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur Urol* **23**: 104-114, 1993
- 10) Hoei-Hansen CE, Meyts ERD, Daugaard G, et al.: Carcinoma *in situ* testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* **16**: 863-868, 2005
- 11) von der Maase H, Giwercman A and Skakkebaek NE: Radiation treatment of carcinoma *in situ* of testis. *Lancet* **1**(8481): 624-625, 1986
- 12) Petersen PM, Daugaard G, Rorth M, et al.: Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation. *APMIS* **111**: 93-98, 2003

(Received on July 5, 2011)

(Accepted on September 20, 2011)