

巨大な Seminoma を合併した Persistent Müllerian duct syndrome の 1 例

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長: 田利清信)

辻井 俊彦, 田利 清信, 米瀬 淳二, 児島 真一

同 病理部 (部長: 高山昇二郎)

田 久 保 海 營

A CASE OF PERSISTENT MÜLLERIAN DUCT SYNDROME ASSOCIATED WITH SEMINOMA

Toshihiko TSUJII, Kiyonobu TARI, Junji YONESE and Shin-ichi KOJIMA

From the Department of Urology, Saitama Cancer Center

Kaiyo TAKUBO

From the Department of Pathology, Saitama Cancer Center

A case of persistent Müllerian duct syndrome associated with seminoma is presented. A 28-year-old man was hospitalized with the complaint of a palpable mass in the left lower abdomen and lumbago. Physical examination revealed a normal right scrotal testicle and a small right inguinal hernia that did not contain a mass, but no testicle was found in the left scrotum.

Laparotomy was performed for suspected tumor of an intraabdominal testis. At abdominal exploration the left testis was found to be cross-ectopic to just behind the pubic symphysis and to be replaced completely with a large tumor, which was supplied by the left spermatic vessels and had a vas deferens emptied to the right seminal vesicle. In addition another cord-like structure was traced into the right inguinal canal. The tumor was dissected with these structures.

On histological examination the tumor was pure seminoma and the cord-like structure proved be to an immature uterus, Fallopian tubes and seminal vesicle.

(Acta Urol. Jpn. 35: 905-910, 1989)

Key words: Persisteht Müllerian duct syudrome, Seminoma

緒 言

Jost の古典的な実験により証明された¹⁾ Mullerian inhibiting substance (以下 MIS) は, 雄の内性器の発生過程において, Müller 管を退縮させる物質である. 最近の研究で徐々にその化学構造, 作用機序が明らかにされており, Müller 管退縮以外に睾丸下降の初期相に関与する可能性が示されている.

Persistent Müllerian duct syndrome は MIS の欠損もしくは作用の障害により, 雄に Müller 管由来組織が遺残する比較的稀な症候群で, 特徴的な睾丸の下降異常を伴い, MIS と睾丸下降との関係を考える上で興味深いモデルである.

われわれは最近, 腫瘍化した交叉性転位睾丸を伴った persistent Müllerian duct syndrome の 1 例を

経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: A.S. 28歳, 男性, 植木業, 既婚, 1子あり

主訴: 腰痛, 腹部腫瘍

既往歴: 幼児期から鼠径ヘルニアを指摘されており, 時々, 示指程度の太さの索状物が右陰嚢上部に触れることがあったという.

家族歴: 特記すべきものなし

現病歴: 1985年2月頃から, 腰痛があったが放置していた. 1986年10月2日, 腰痛が増強するため近医を受診し, 陰嚢内左睾丸欠損と腹部腫瘍を指摘された. 当科を紹介受診し, 10月20日, 腹部停留睾丸に発生した睾丸腫瘍を疑われ, 入院となった.

入院時現症: 身長 173 cm, 体重 60.5 kg, 表在リン

べ節を触知せず。左下腹部に上方は臍高に及び内側は正中を越える 15×16 cm の腫瘤を触知する。腫瘤は表面平滑、弾性硬で可動性なく圧痛を認めない。外陰部は完全な男性型であるが、左陰嚢内は空虚で、左鼠径管内にも睾丸は触れない。右睾丸および副睾丸は正常所見である。右外鼠径輪は開き、示指を十分に通す。しかし、ヘルニア内容は触れなかった。直腸診で前立腺は正常であった。

入院時検査所見：胸部レ線、心電図、尿一般検査に異常所見なし。

血算：WBC $3,300/\text{mm}^3$, RBC $468 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.7 g/dl, Ht 41.9%, Plt $34.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血沈 58 mm/hr.

血液生化学：TP 7.7 g/dl, Alb 4.1 g/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, TTT 4.2 U, ZTT 15.6 U, AIP 299 IU/l, LDH $1,129 \text{ IU/l}$ (LDH1 36.6%, LDH2 35.8%, LDH3 20.8%, LDH4 5.2%, LDH5 1.5%), GOT 55 IU/l, GPT 40 IU/l, γ -GTP 31 IU/l, BUN 8 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, Uric acid 6.9 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 99 mEq/l, Ca 5.0 mEq/l, P 3.3 mg/dl.

血清マーカー： α -FP $< 10 \text{ ng/ml}$, β -hCG 1.8 ng/ml.

レ線学的所見：DIP では、尿管の蛇行を認めるが、腎機能は良好であった。腹部 CT では、骨盤内に不規則に enhance される大きい mass があり、腹部停留睾丸に発生した睾丸腫瘍と思われた (Fig. 1)。また、左腎門部と傍大動脈リンパ節の著明な腫大を認め、一部は中心が necrosis となっていた。リンパ管造影では、両側の閉鎖節、左外腸骨リンパ節と傍大動脈リンパ節に著明な腫大と欠損像を認めた。

10月24日、左下腹部に小切開を加え経腹的に腫瘍の1部を生検した結果、病理組織診断は、pure seminoma であった (Fig. 2)。

以上より、左腹部停留睾丸に発生した睾丸腫瘍 (seminoma) と診断した。

治療経過：10月28日から11月4日まで、腹部腫瘍に対し linac を5回、計 8.1 Gy 外照射し、また、10月25日から peplomycin (以下 Pep), vinblastine (以下 VBL) による PV 療法を1クール行った。この結果、触診上腹部腫瘍は著明に縮小したため、11月5日、開腹腫瘍切除術を行った。

下腹部に正中切開を加え、腹腔内を検索すると、腫瘍は超手拳大で壁側腹膜に覆われ、細い茎部によって恥骨後面のほぼ正中から突出して、ダグラス窩にはまり込んでいた。

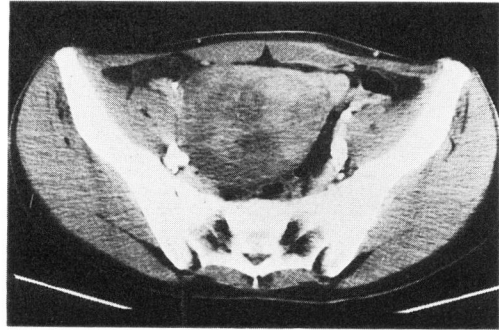


Fig. 1 入院時の腹部 CT：骨盤腔内に不規則に enhance された巨大な腫瘍を認めた。

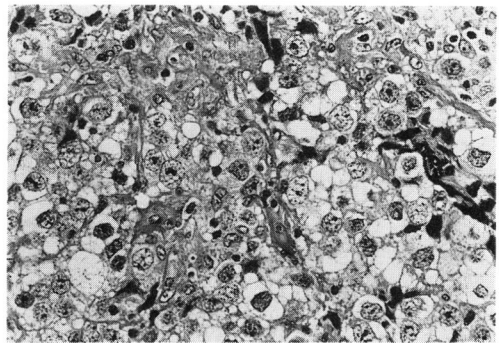


Fig. 2 腫瘍化した左睾丸の生検時組織像：pure seminoma. (強拡大)

茎部を結紮して血流を遮断した後、壁側腹膜を切開してみると、3方向に分かれる索状構造を認めた。1つは左精巣動静脈で、左後腹膜腔を上行しており、もう一つは精管と思われ、血管を伴って膀胱後部右側の精囊腺付近に至る。さらに第3の索状構造物が、恥骨後面を右方に走り、右内鼠径輪を経て鼠径管内に至るのを見出した (Fig. 3)。

精巣血管、精管をそれぞれできるだけ遠位まで追求し、結紮切断した。つぎに、右鼠径管を開放し、上記の索状構造物を鼠径管内まで追求して結紮切断した。腫瘍を3つの索状物と共に切除した後、右睾丸生検、右鼠径ヘルニア根治術および骨盤、後腹膜リンパ節切除術を施行した。

病理組織学的に右鼠径管にいたる索状物には、未熟な子宮腺組織および卵管とそれに伴走する精囊腺様の管状物を認めた (Fig. 4)。腹腔内睾丸はほぼ完全に腫瘍に置き換わり、副睾丸組織は認めなかった。腫瘍の組織型は seminoma だが、術前の放射線照射および化学療法の効果で強い変性と壊死を伴っていた。右睾丸生検標本は、成熟した精細管を認めたが、ほとんどが Sertoli cell と gonocyte で占められ、部分的に

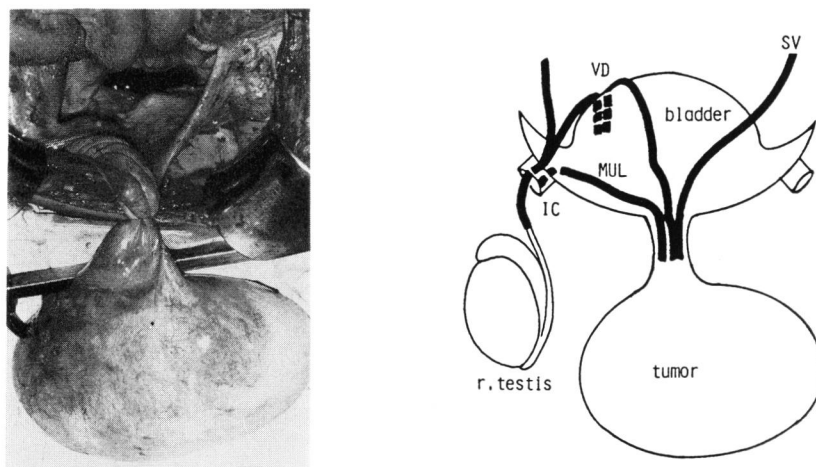


Fig. 3 (左) 術中写真. (右) 腫瘍と3つの索状物の位置関係をしめすシェーマ, 腫瘍は細い茎部で恥骨後面につながる. 精索血管 (SV) は左後腹膜に向い, 精管 (VD) は膀胱後面右側に続いていた. 第3の索状物 (MUL: 組織学的に幼若子宮と卵管が証明された) が右鼠径管 (IC) まで追求された.

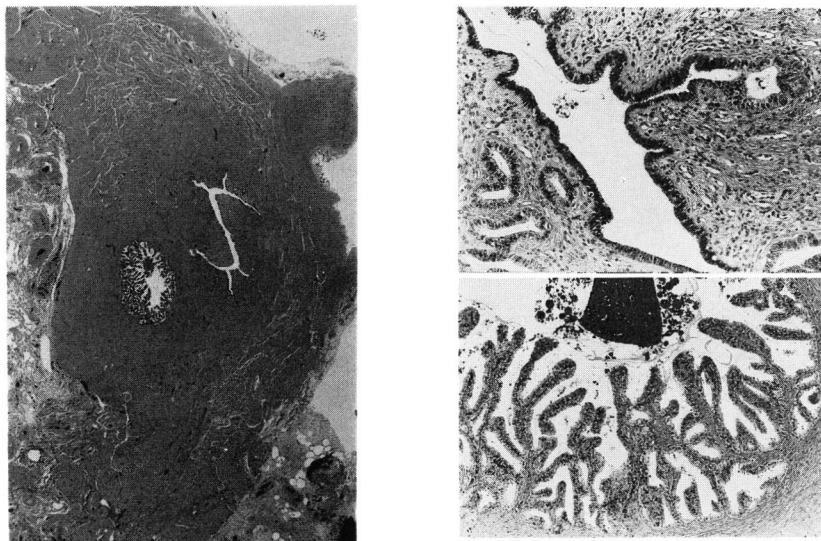


Fig. 4 左睾丸から右鼠径管にむかう索状構造物の組織像: 幼若子宮(左), 卵管(右上)と精囊腺様組織(右下)を認める. (左: ルーペ像, 右: 弱拡大)

primitive spermatocyte を認めるにすぎなかった. 精細管の隔壁は肥厚が著しく, 間質には Leydig cell がびまん性に増殖しており, 全体として male infertility の像を示した (Fig. 5).

術後, 11月17日から12月9日まで, 傍大動脈部および両側腸骨動脈領域におのおの linac 35.5 Gy の外照射を行った. また, 10月25日から11月7日に, PV療法を1クール行い, さらに, 12月8日から12月23日に, Pep と cisplatin (以下 CDDP) による化学療法を1クール追加した. この結果, LDH と β -hCG は正常化し, CT 上も腫大したリンパ節は消失し, complete response (CR) と判定した. その後, 維

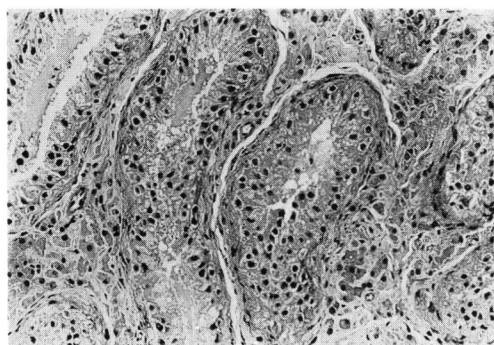


Fig. 5 正常に下降した右睾丸の生検組織像: male infertility を示唆する.

持療法として Pep, VBL, CDDP による PPV 療法を1クール, さらに PV 療法を4クール追加し, 腫瘍切除後1年5ヵ月たった現在, 再発を認めず, 外来で経過観察中である。

考 察

Persistent Müllerian duct syndrome は, 染色体構成も表現型も男子であるにもかかわらず Müller 管由来の内性器すなわち子宮, 卵管が存在する生殖器官分化異常である。本症の発生機序は, Jost¹⁾, Josso ら²⁾により報告された Müllerian inhibiting substance (MIS) の産生あるいはその作用発現機序の異常に基づくものであるとされる。家族発生例も報告されており^{3,4)}, 遺伝形式は常染色体劣性あるいはX連鎖性劣性遺伝と考えられる。persistent Müllerian duct syndrome という言葉自体は, 1976年 Sloan ら⁴⁾がはじめて用いているが, ほぼ同一の病態が, 古くは1939年に Nilson によって hernia uteri inguinalis in male として記載されている。

本症は鼠径ヘルニアや停留睾丸として手術をされて偶然にみつかることが多い。ほとんど常に睾丸の位置の異常を伴い, とりわけ, 1側の睾丸が対側の睾丸と共に鼠径管を通り, 対側の陰嚢に下降する, いわゆる交叉性睾丸転位が見られることが特徴である。したがって本症は, 睾丸の位置異常に主体を置いて, 交叉性睾丸転位症として報告されることも多い点を念頭におく必要がある。

交叉性睾丸転位症は, 筆者が調査しえた限りでは, 本症例を含め77例がわが国で報告されている (Table 1)。本例のように転移睾丸が腹腔内にとどまっているものを, 交叉性睾丸転位症とよぶことには異論があるが, ここでは小寺ら⁸⁾の広義の解釈にしたがって,

転位睾丸の精管が正中線を交叉したものをすべて含めることにする。この中で, Müller 管由来組織の存在が明記されているのは42例 (55%) である。しかし, 高羽ら⁹⁾は Müller 管由来組織の残存を重視し, 交叉性睾丸転位例を詳細に検討すれば, 常に種々の発育段階を示す Müller 管が存在すると考えている。

睾丸の下降における内分泌学的機序については, 最近, DHT (dehydroxytestosterone) と MIS の両者が関与していることが報告されている。Hutsonら⁶⁾によれば, 精巣が腹腔内より鼠径管内に下降するには MIS が必要であり, さらに陰嚢内に下降するには DHT が必要であるという。この睾丸下降二相説が正しいとすれば, persistent Müllerian duct syndrome における Müller 管由来組織の遺残と睾丸の位置異常は, MIS の産生または作用の障害が共通の原因となっているといえよう。

この立場からすると, 森川ら⁷⁾も指摘しているように, 交叉性睾丸転位や hernia uteri inguinalis として報告されている症例のうち, Müller 管遺残組織が証明されたものは persistent Müllerian duct syndrome と呼ぶのが妥当である。われわれは, 開腹術施行前には本症例を腹腔内停留睾丸に発生した seminoma と考えていたが, 手術標本に幼若子宮, 卵管の Müller 管遺残組織が証明されたことから, persistent Müllerian duct syndrome に伴う交叉性転位睾丸に発生した seminoma と最終診断した。

交叉性睾丸転位もしくは persistent Müllerian duct syndrome に睾丸腫瘍を合併した例は本症例を含め13例報告されている⁷⁻¹⁰⁾ (Table 2)。これらの年齢分布は22歳から44歳で, 初発症状は陰嚢内容の腫大など, すべて睾丸の腫瘍化に伴った症状であった。腫

Table 1. 交叉性睾丸転位文献例 (瀬口らの67例に追加10例)

Na	報告者	年齢	患側	合併症	Müller管組織	治療	発表文献
1	Fujita	19	右	鼠径ヘルニア	—	除睾	Urology 16: 400, 1980
2	大滝	32	右	鼠径ヘルニア	子宮、卵管	除睾	日泌尿会誌72: 944, 1981
3	大山	26	左	腫瘍	幼若子宮	除睾	日泌尿会誌75: 1688, 1984
4	川田	23	?	両側停留睾丸	子宮	子宮摘出	日泌尿会誌75: 1689, 1984
5	田寺	35	右	精巣水腫	—	—	泌尿紀要31: 701, 1985
6	森川	22	左	腫瘍	幼若子宮、卵管	除睾	泌尿紀要31: 1919, 1985
7	日原	70	左	鼠径ヘルニア	子宮	両除睾	泌尿紀要31: 2065, 1985
8	西本	41	右	腫瘍	—	除睾	日泌尿会誌76: 952, 1985
9	京	1	右	鼠径ヘルニア	—	睾丸固定	泌尿紀要34: 188, 1988
10	自験例	28	左	腫瘍	幼若子宮、卵管	除睾	

症例4は4才にて両側停留睾丸で固定術をおこなっており, 交叉性転位の有無は不明であるがpersistent Müllerian duct syndromeとして表に含めた。

Table 2. 睪丸腫瘍を伴った交叉性睪丸転位例

No.	報告年 / 報告者	年齢	転位側	腫瘍側	腫瘍組織型	対側睪丸
1	1935 井上	35	左	左	混合腫瘍	
2	1960 古沢	31	左	右	seminoma	
3	1971 大北	30	右	?	seminoma	
4	1973 浅野	33	右	左	seminoma	
5	1974 木下	44	左	?	seminoma	
6	1976 沢木	32	右	?	seminoma	
7	1981 小寺 ³⁾	37	左	右	seminoma	低精子形成
8	1981 柳沢	25	右	右	sem + emb	
9	1984 大山	26	左	右	embryonal	軽度萎縮
10	1985 瀬口 ⁹⁾	27	右	左	chorio	軽度萎縮
11	1985 森川 ⁷⁾	22	左	右	seminoma	萎縮
12	1985 西本 ¹⁰⁾	41	右	右	seminoma	
13	1987 自験例	28	左	左	seminoma	低精子形成

sem = seminoma, emb = embryonal carcinoma,

chorio = choriocarcinoma

瘍化した睪丸が転位睪丸に一致するものは、記載が明らかな10例のうち6例で、4例は正常に下降した側の睪丸が腫瘍化している。組織型は seminoma が9例と圧倒的に多く、seminoma と embryonal carcinoma の混合型、embryonal carcinoma, choriocarcinoma, 混合腫瘍が各1例ずつである。

睪丸腫瘍が停留睪丸に発生する頻度は、2.4%から11%とされる。交叉性睪丸転位における睪丸腫瘍の発生率は、77例中13例(17%)と、きわめて高頻度であった。停留睪丸における腫瘍発生については、正常に下降した側の睪丸にも腫瘍の発生を高率に認めることから、両側の睪丸に潜在的な異常が生じていると考えられている。交叉性睪丸転位でも今回の集計では、正常に下降した側の睪丸腫瘍化が10例中4例(40%)と半数近くを占め、転位側のみならず、両側の睪丸に腫瘍化しやすい要因があるものと思われる。

睪丸が腹腔内に転位もしくは停留している場合、腫瘍化に気付くのが遅れやすい。本症例も腫瘍が巨大化して腹部腫瘍として触れるようになり、また bulky なリンパ節転移による腰痛が出現してから医療機関を受診している。ここ数年間の CDDP による化学療法を中心とした集学的治療の進歩によって、進行性睪丸腫瘍も治療が可能となってきた¹¹⁾。本症例も後腹膜リンパ節廓清、化学療法(CDDP, Pep, VBL), 放射線照射によって CR を達成し、術後2年5ヵ月現在、再発を認めない。しかし、stage II B 以上の far advanced の睪丸腫瘍の治療成績はまだ満足すべきものとはいえず、停留睪丸あるいは睪丸転位症例に対しては、十分な follow-up をおこない、腫瘍化を見のがさないことが重要である。

結 語

Stage II B の巨大な seminoma を合併した persistent Müllerian duct syndrome の1例を報告した。本例は睪丸腫瘍合併例としては本邦第13例目である。

稿を終えるにあたって、ご校閲を賜った埼玉医科大学川越総合医療センター吉田謙一郎助教授に深謝いたします。

(本論文の要旨は第449回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。)

文 献

- 1) Jost A: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. Recent Prog Hormon Res 8: 379-418, 1953
- 2) Josso N, Picard JY and Tran D: The anti-müllerian hormone. Recent Prog Hormon Res 33: 117-167, 1977
- 3) Brook CGD, Wagner H, Zachmann M, Prader A, Armendares S, Frenk S, Pleman P, Najjar SS, Slim MS, Genton N and Bozic C: Familial occurrence of persistent Müllerian structures in otherwise normal males. Br Med J 1: 771-773, 1973
- 4) Sloan WR and Walsh PC: Familial persistent Müllerian duct syndrome. J Urol 115: 459-461, 1976
- 5) 高羽 津, 三瀬 徹, 水谷修太郎: 交叉性睪丸偏位症の1例. 泌尿紀要 11: 402-408, 1965
- 6) Hutson JM and Donahoe PK: The hormonal control of testicular descent. Endocrine Rev 7: 270-283, 1986
- 7) 森川 満, 若林 昭, 中田康信, 徳中荘平, 高村孝夫, 八竹 直: Persistent Müllerian duct

- syndrome に seminoma を合併した1例. 泌尿紀要 **31**: 1819-1829, 1985
- 8) 小寺重行, 大石幸彦, 木戸 晃, 岡崎武二郎, 柳沢宗利, 吉田正林, 大西哲郎, 町田豊平: 左交叉性睾丸転位に右睾丸腫瘍および子宮を伴った1例. 泌尿紀要 **27**: 529-535, 1981
- 9) 瀬口利信, 光林 茂, 坂口 洋, 花井 淳: 右交叉性睾丸転位に左睾丸腫瘍および子宮・卵管をともなった1例. 泌尿紀要 **31**: 331-336, 1985
- 10) 西本憲一, 成山陸洋, 船井勝七, 加藤禎一, 山口哲男, 中村健治, 根元 裕: 正中を越え対側に存在した腹部停留睾丸腫瘍の1例. 日泌尿会誌 **76**: 952, 1985
- 11) 田利清信: 進行睾丸腫瘍の集学的治療. 医学のあゆみ **132**: 349-353, 1985

(1988年5月16日受付)