

成人において発症した思春期前型精巣奇形腫の1例

—FISH 法による確定診断の重要性—

天野 俊康¹, 青木 彬鷹¹, 松本 侑樹¹今尾 哲也¹, 大島 志織², 佐藤 碧²¹長野赤十字病院泌尿器科, ²長野赤十字病院病理部A CASE OF PREPUBERTAL-TYPE TERATOMA IN A MALE ADULT :
IMPORTANCE OF A DEFINITIVE DIAGNOSIS BY THE FISH METHODToshiyasu AMANO¹, Akitaka AOKI¹, Yuki MATSUMOTO¹,
Tetsuya IMAO¹, Shiori OHSHIMA² and Midori SATO²¹The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital²The Department of Pathology, Nagano Red Cross Hospital

Teratomas are broadly classified according to the presence or absence of germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), which is defined as neoplastic germ cell proliferation in the seminiferous tubules. Postpubertal-type teratoma is classified into a germ cell tumor derived from GCNIS, and it is malignant in adults. However, a prepubertal teratoma is classified as a germ cell tumor unrelated to GCNIS. It is common in children and has a benign course. We report a case in a 60-year-old man who had been aware of a nodule in his left scrotum for 15 years, and felt heaviness and pain from a few months before he visited a specialist. He visited a local urologist and was referred to our department under the diagnosis of a left testicular tumor in February 202X. In March 202X, he underwent a left high orchiectomy. A 12×5 mm white mass lesion was observed, and a pathological examination showed intestinal epithelial and bronchial epithelial structures. Additionally, no GCNIS was found in background seminiferous tubules. There was no amplification of chromosome 12 short arm as shown by the fluorescence *in situ* hybridization method. On the basis of these pathological findings, prepubertal-type teratoma was diagnosed in this patient.

(Hinyokika Kiyo 71 : 267-270, 2025 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_71_8_267)

Key words : Germ cell neoplasia *in situ*, Adult onset prepubertal-type teratoma, Fluorescence *in situ* hybridization

緒 言 症 例

2016年 WHO 分類において、腫瘍発生・起源細胞の違いに基づいた胚細胞腫瘍の大幅な改訂がなされ¹⁾, 2022年 WHO 分類でも基本的概念が継承され²⁾, 本邦においても精巣腫瘍取扱い規約第4版³⁾, および精巣癌診療ガイドライン2024年版⁴⁾でも、同様の対応がなされている。

これらの精巣胚細胞腫瘍の組織分類において、奇形腫は精細管内の腫瘍性胚細胞増殖である germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS) の有無により大別され、(1) GCNIS 由来胚細胞腫で成人に多く悪性に分類される思春期後型奇形腫と、(2) GCNIS 非関連胚細胞腫瘍で小児に多く良性の経過を辿る思春期前型奇形腫に分類されている。

今回、病理組織、免疫染色に加え、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法により診断された成人発症の思春期前型精巣奇形腫を経験したので報告する。

患 者 : 60歳, 男性

主 訴 : 左陰囊内の結節

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 15年前より左陰囊内の結節を自覚していたが、数カ月前より重苦感、疼痛を認め、202X-1年11月、近医泌尿器科受診した。血液検査では、WBC 5,210/ μ l, RBC 470×10⁴/ μ l, Hb 14.5 g/dl, 血小板 23.9×10⁴/ μ l, AST 19 U/l, ALT 16 U/l, LDH 183 U/l, ALP 46 U/l, Cr 0.81 mg/dl, CRP <0.05 mg/dl, AFP 2.0 ng/ml, HCG- β <1.00 ng/ml と腫瘍マーカーを含めいずれも正常、尿中結核菌陰性であった。骨盤の単純および造影 MRI では、内部に陳旧性出血を伴う左精巣腫瘍を認めるが、膀胱、前立腺およびリンパ節には異常は認められなかった。以上より、左精巣腫瘍として、202X年2月当科紹介となった。

現症・検査成績・治療経過 : 身長 169 cm, 体重 65.5 kg, 左精巣下極に小指頭大の弾性硬の硬結を触



Fig. 1. Ultrasonographic findings of the left scrotal contents. Low echo density mass lesions with septum were observed (arrows).

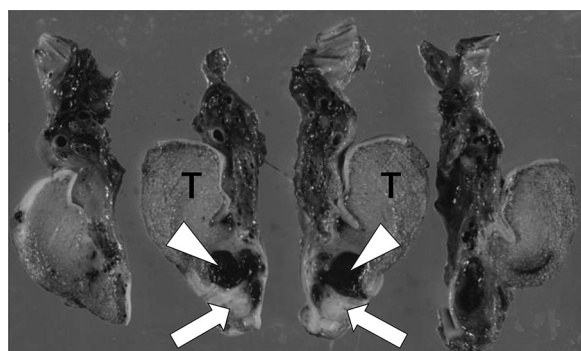


Fig. 2. Gross findings of resected left scrotal contents. White nodular lesions by $12 \times 12 \times 5$ mm in size (arrows) with bleeding area (arrow heads) was observed in the left testis. T: normal testicular tissue area.

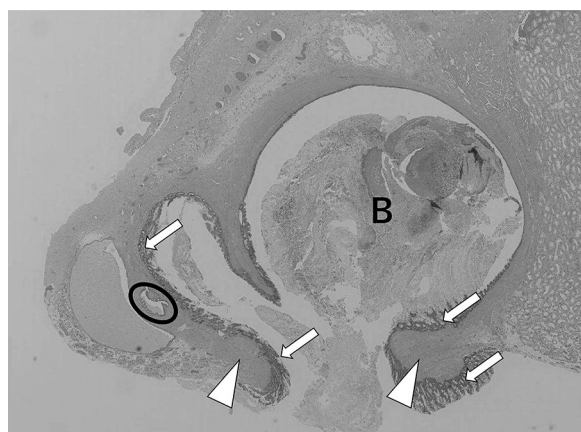


Fig. 3. Pathological findings by hematoxylin-eosin (HE) stain ($\times 20$) of the left testicular tumor. An expanded cystic structure lined by intestinal-like epithelium (arrows) containing bleeding area (B) was observed in the left testis. Furthermore, smooth muscle layers (arrow heads) were observed in the subepithelial stroma. In addition, a bronchial-like structure was also detected near the intestinal-like epithelium (circle). However, atypia cells were not noticeable.

れた。陰嚢部超音波検査 (USG) にて左陰嚢内に隔壁を伴う低エコー域を認めた (Fig. 1)。患者および家人に説明を行い、悪性腫瘍も否定できないとして、202X年3月、腰椎麻酔下に左高位精巣摘除術を施行した。

病理組織結果：肉眼所見では、左精巣に大きさ $12 \times 12 \times 5$ mm の白色小結節を認め、断面にて黒色調領域を伴っていた。精巣上体および精索に著変は認められなかった (Fig. 2)。ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色 (Fig. 3) および免疫染色による病理所見では、精巣内に腸管様上皮に裏打ちされた拡張した嚢胞構造を認めるが、異型は目立たず、免疫染色でも Cytokeratin 20 (CK20) が陽性であり、腸管上皮と考えられた。さらに上皮下間質には、平滑筋層を認めた。

また、腸管上皮の近傍に気管上皮様構造を認め、免疫染色では CK20 には染まらず、Cytokeratin 7 (CK7) が陽性であり、気管上皮由来と推察され、奇形腫と診断された。

背景の精細管においては、HE 染色および免疫染色の Sal-like protein 4 (SALL 4) 陽性で確認された胚細胞において、異型細胞増殖や c-kit, Octamer-binding protein 3/4 (Oct3/4) 陽性所見は認められず、GCNIS は確認されなかった。

さらに、GCNIS 由来胚細胞腫瘍では、第12染色体短腕増幅が認められることより⁵⁾、FISH 検査を行った。その結果、腸上皮、気管上皮様細胞ともに、12番染色体短腕 (12p シグナル、テロメア近傍；赤色)/セントロメアシグナル (緑色) の比が 1.17 と 1.5 を超えず、12番染色体短腕 (12p) の増幅が認められなかった (Fig. 4)。

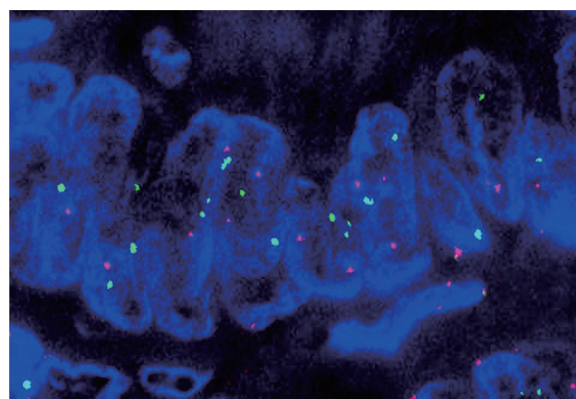


Fig. 4. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) findings of the left teratoma tumor. Chromosome 12 short arm (12p signal, telomere neighborhood) were stained in red, and centromere signal area in green. The ratio of the red/green was 1.17 which did not exceed 1.5. Therefore, no amplification of chromosome 12 short arms was observed.

以上の所見, 特に FISH 法にて悪性腫瘍の可能性が極めて低いことが示され, 成人において発症した奇形腫 (思春期前型) と診断された。

術後経過: 術後経過は順調で, 良性と考えられたため, 今後は通常健康診断などによる定期的診断を継続するように説明を行い, 泌尿器科的に異常があれば当科受診するように指導した。

考 察

従来, 主に形態学的な類似性により精巣胚細胞腫瘍は組織的な分類がされてきたが, 2016年に腫瘍発生・起源細胞の違いに基づいて胚細胞腫瘍の分類をするという大幅な WHO 分類の改訂がなされた¹⁾。この基本的な概念は2022年の WHO 分類でも継承されている²⁾。さらに, 本邦においても2018年の精巣腫瘍取り扱い規約第4版³⁾, 2024年の精巣癌診療ガイドライン⁴⁾でも, 腫瘍発生・起源細胞の違いに基づいた分類方法が採用されている。

胚細胞腫瘍は, 精巣腫瘍の90%以上を占める。GCNISに関連する胚細胞腫瘍は, 20~45歳の時期に好発し, GCNISを前駆病変とし, 12番目染色体短腕の同腕染色体形成 isochromosome 12p [i (12p)] を含む当該領域の増幅がほぼ全例に検出される⁵⁾。組織学的にみて, セミノーマ, 胎児性癌, 絨毛癌はすべてGCNIS由来胚細胞腫瘍で, 悪性腫瘍である。一方, 卵黄嚢腫瘍と奇形腫は, GCNIS由来で成人発症の思春期後型とGCNIS非関連で小児に発症する思春期前型に分類される⁶⁾。すなわち, 形態学的に類似していても, 奇形腫は精細管内の腫瘍性胚細胞増殖であるGCNISの有無により大別され, ①GCNIS由来胚細胞腫で成人に多く悪性に分類される思春期後型奇形腫と, ②GCNIS非関連胚細胞腫瘍で小児に多く良性の経過を辿る思春期前型奇形腫の2種類に分類され, 両腫瘍には悪性と良性という大きな違いがあるため, その鑑別は極めて重要である。

実際の臨床現場において, 精巣腫瘍を認めた場合, もともと若年者に多く発症し, 大半が悪性腫瘍であるため, 早期に診断し, 速やかに治療に進むことが求められる。腫瘍マーカーの測定や, 陰嚢USGやMRI, CT検査といった画像診断法の重要性は議論の余地はないが, GCNISとの関連性が指摘されるようになったことで, 臨床経過, 特に発症時の年齢といった要因がこれまで以上に重要な因子として再認識されてきたものと考えられる。

特に思春期前型奇形腫と思春期後型とは, その治療や予後に関して大きく異なるため, 鑑別診断は極めて重要である。最終的な診断は, 腫瘍組織の病理組織学的検索による。今回の報告例のように, 思春期以降の成人に発見された奇形腫の診断に, 従来のヘマトキシ

リン-エオジン染色および免疫染色による形態学的診断に加え, 蛍光 *in situ* 評価ハイブリダイゼーションによる12p異常の欠如の有無を確認することの有用性が報告されている^{7,8)}。

成人において認められた思春期前型精巣奇形腫の診断において, 病理組織学的所見のみでもほぼ診断可能ではあるが⁹⁾, FISH法によりi (12p)の染色体異常の検索を行いその異常がないことを確認して思春期前型奇形腫と確定診断している報告¹⁰⁻¹²⁾もある。

FISH法に用いられるプローブのうち, テロメアプローブは染色体の末端領域の特徴的な配列のDNAを着色 (Fig. 4, 赤色) し, セントロメアプローブは染色体の長腕と短腕が交差するくびれの部分領域の特徴的な繰り返し配列のDNAを着色 (Fig. 4, 緑色) する¹³⁾。FISH法では, i (12p)の染色体異常を認める場合は, 染色体の短腕同士が近接しているため, 緑色のシグナル1個に対し, 赤色のシグナル2個が近接してみられるため, 12番染色体短腕 (12pシグナル, テロメア近傍; 赤色)/セントロメアシグナル (緑色) の比が2に近づき12番染色体短腕 (12p)の増幅が認められると考えられている¹⁰⁾。一方, 本症例ではこの比が1.17であり1.5を超えておらず, 12番染色体短腕 (12p)の増幅はないと判断された。

思春期前型と思春期後型精巣奇形腫の鑑別診断は極めて重要であるので, それぞれの施設の状況もよるが, 可能であればFISH法によるi (12p)の染色体異常の有無を検索することが望ましいと考える。

本症例に対する治療は, 患者年齢, 腫瘍サイズの変遷経過, 腫瘍マーカー, 画像診断などから, 悪性腫瘍の可能性は低いと考えられたが, 悪性腫瘍も完全には否定できず, 生殖年齢も過ぎており, 患者本人, 家族共に根治を優先した治療を希望し, 高位精巣摘除術を選択した。中高年で生殖に関して今後挙児の希望がない場合には, 今回のように高位精巣摘除術も許容できるものと考えられる^{14,15)}。さらに, 術後の摘出検体のFISH法を含めた病理組織検査の結果を確実に行うことが重要である。

小児精巣腫瘍の治療として, 2016年WHO分類の改訂以前の報告では, ほとんどの場合高位精巣摘除術が行われ, 予後は良好であったとされている¹⁶⁾。一方, 陰嚢内思春期前型奇形腫として, 精巣腫瘍核出術を施行した報告¹⁷⁾もあり, 小児の思春期前型奇形腫に対する有用な治療手段と考えられ, 今後小児においては術前に手術方法を慎重に選択する必要がある。

さらに思春期以降でも, 発症年齢が10代後半~30歳代の挙児希望がある場合の手術選択にも検討が必要である。思春期以降であるので, GCNIS由来胚細胞腫で悪性腫瘍の頻度が高いと考えられるため, われわれの施設でも高位精巣摘除を行ってきたが¹⁸⁾, 術前検

査で良性の可能性が高いため、まず腫瘍核出術を行い、術中迅速病理診断で悪性所見があれば高位精巣摘除術に移行するという報告もあり¹⁹⁾、良性腫瘍の可能性がある場合には検討されるべき方法と考えられた。しかしながら、迅速病理では未熟細胞など悪性所見を示唆する所見が認められれば、「思春期後型」との判断は可能であるが、術中の迅速病理で「思春期前型」と診断することは困難で、少なくともHE染色など行わなくては、悪性腫瘍は完全には否定できないと考えられる。さらに、思春期以降では「思春期前型」奇形腫は稀な疾患であり、思春期以降の奇形腫は悪性が多数を占め、化学療法に抵抗性を示す場合もあり、成人例においては術中迅速診断による悪性奇形腫（思春期後型）の否定は慎重に行うべきで、思春期前型奇形腫の病理的診断には、HE染色による診断ののち、さらにFISH法をおこなうことでより一層確実なものとするのが妥当と考える²⁰⁾。

また妊孕性の立場からは、術前および術中迅速検査にて良性（思春期前型）とほぼ断定可能の際に行われる腫瘍核出術をする以外に、悪性（思春期後型）が否定しきれない場合には、高位精巣摘除術による根治的手術後に摘出精巣からの精子回収術（onco-TESE）を行うといった方法も検討すべき課題かと思われた。

結 語

病理組織学的検査およびFISH法にて診断された成人発症の思春期前型精巣奇形腫の1例を経験したので、その診断、治療に関して、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第76回西日本泌尿器科学会総会（2024年10～11月・佐賀）において発表した。

謝 辞

本症例の病理学的診断ならびに第12染色体短腕のFISH法による精査およびご指導・ご助言を賜りました防衛医科大学校病院検査部 宮居弘輔先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al.: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* **70**: 93-105, 2016
- 2) Moch H, Amin MB, Berney DM, et al.: The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* **82**: 458-468, 2022
- 3) 精巣腫瘍取扱い規約, 日本泌尿器科学会, 日本病

- 理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会編. 第4版 金原出版, 東京, 2018
- 4) 精巣癌診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編. 2024年版 金原出版, 東京, 2024
- 5) 宮居弘輔: 男性生殖器 思春期前型・後型. *病理と臨床* **42**: 280-281, 2024
- 6) 宮居弘輔: 精巣腫瘍 胚細胞腫瘍の基本知識. *臨泌* **77**: 534-539, 2023
- 7) Wagner T, Scandura G, Roe A, et al.: Prospective molecular and morphological assessment of testicular prepubertal-type teratomas in postpubertal men. *Modern Pathol* **33**: 713-721, 2020
- 8) Semjen D, Biro K, Kapitany E, et al.: Histology, 12p status, and IMP3 expression separate subtypes in testicular teratomas. *Virchows Arch* **477**: 103-110, 2020
- 9) 窪田雄介, 田口 慧, 藤 隼人, ほか: 思春期以降に診断された思春期前型精巣奇形腫の2例. *泌外* **37**: 168-173, 2024
- 10) 三神功亮, 小島聡子, 清水伸彦, ほか: FISH法により診断しえた成人発症思春期前型奇形腫の1例. *泌尿紀要* **67**: 471-474, 2021
- 11) 花澤岳裕, 新地祐介, 宮居弘輔, ほか: 成人で発症した思春期前型奇形腫の1例. *泌外* **37**: 271-271, 2024
- 12) 鈴木綾乃, 瀬川 朗, 渡邊 俊, ほか: 思春期後の精巣にできた思春期前型奇形腫の1例. *泌尿器外科* **36**: 291-291, 2023
- 13) 曾根美智子: FISH検査. 染色体遺伝子検査の分かりやすいガイドラインII. 長寿社会福祉基金平成19年度助成事業. 日本染色体遺伝子検査学会編. pp 52-58, 豊印社, 東京, 2008
- 14) Jiang D, Yang X, Ding M, et al.: Prepubertal-type teratoma in postpubertal patient: case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* **13**: 2407-2411, 2020
- 15) 天野俊康, 松井 太, 高島 博, ほか: 巨大精巣類表皮嚢胞の1例. *泌尿紀要* **48**: 371-373, 2002
- 16) 後藤悠大, 増本幸二, 新開統子, ほか: 当科における小児精巣腫瘍の9例の臨床的検討. *日小外会誌* **53**: 1155-1160, 2017
- 17) 宮本達貴, 青木勝也, 藤本清秀, ほか: 当科で経験した陰嚢内思春期前型奇形腫の3例. *日小泌尿* **28**: 159-159, 2019
- 18) 天野俊康, 三田絵子, 藤田 博, ほか: 精巣類表皮嚢胞の1例. *西泌尿* **59**: 610-612, 1997
- 19) 馬場雅人, 富田圭司, 吉田哲也, ほか: 成人腫瘍に発見され精巣温存手術を選択した単一型成熟奇形腫の1例. *日泌尿会誌* **107**: 271-275, 2016
- 20) Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, et al.: Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis; a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol* **37**: 827-835, 2013

(Received on January 9, 2025)

(Accepted on March 25, 2025)