

組織学的悪性因子を有する精巣 Leydig 細胞腫の 1 例

産業医科大学医学部泌尿器科学講座¹⁾ 産業医科大学医学部病理学講座²⁾

城 嶋 和 真^{*1)}・木室里依子¹⁾・大 西 怜¹⁾・藤 本 直 浩¹⁾
名和田 彩²⁾・松 山 篤 二²⁾

(受付日: 2020 年 5 月 28 日, 受理日: 2020 年 6 月 17 日)

抄録:

症例は 64 歳, 男性。右陰嚢内容の腫大を自覚し, 前医で右精巣腫瘍が疑われた。陰嚢部超音波検査および CT で右精巣腫瘍と診断し, 右高位精巣摘除術を施行した。病理組織診断は精巣 Leydig 細胞腫であった。本症例は診断時に転移は認めなかったが, 複数の組織学的悪性因子を有する症例であった。現在, 術後 30 か月が経過したが再発は認めていない。Leydig 細胞腫における組織学的悪性因子について若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿. 82: 386-390, 2020)

キーワード: 精巣腫瘍, Leydig 細胞腫, 性索間質性腫瘍

緒 言

Leydig 細胞腫は精巣腫瘍取り扱い規約において性索間質性腫瘍の 1 つとして分類され¹⁾, その約 75% を占める²⁾。しかしながら, 性索間質性腫瘍の発生頻度は成人の精巣腫瘍全体の 2 ~ 5% と稀な腫瘍である¹⁾。Leydig 細胞腫の大部分は良性であるが, 5 ~ 10% に転移や再発をきたす悪性例がある¹⁾²⁾。そのため, 良悪性を鑑別する上で悪性を示唆するいくつかの組織学的特徴が報告されており, それらは治療方針の一助となるとされている³⁾。

今回我々は悪性を示唆する複数の組織学的特徴を有した精巣 Leydig 細胞腫の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 64 歳, 男性

主訴 右陰嚢内容腫大

既往歴・家族歴 特記すべき事項なし

現病歴 1 か月ほど前より右陰嚢内容の腫大を自覚し前医を受診したところ, 陰嚢部超音波検査で右精巣腫瘍が疑われ当院へ紹介受診となった。

現症 身長 179.9 cm, 体重 76.9 kg。右陰嚢内に鶏卵大の無痛性腫瘍を触知した。鼠径リンパ節腫大や女性化乳房などは認めなかった。

血液検査所見 血算, 生化学検査で異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーは LDH 265 IU/L と軽度高値であったが, AFP 4.6 ng/mL, HCG- β <1.0 U/mL, 可溶性 IL-2R 196 U/mL と正常範囲内であった。

画像検査所見 陰嚢部超音波検査では右精巣は 60 mm×40 mm に腫大し内部不均一で周囲に少量の液体貯留を認めた (Fig. 1)。単純 CT で腫大した右精巣は全体的に等吸収域に描出され, 内部に低吸収域が一部混在していた (Fig. 2)。明らかな転移所見は認めなかった。

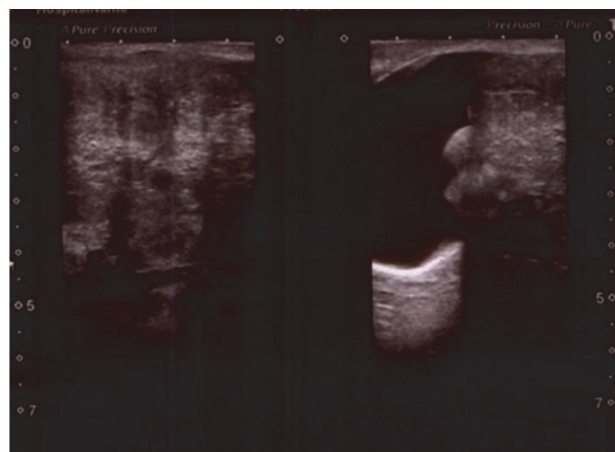


Fig. 1 Ultrasonography of the right testis shows heterogeneous lesions measuring 60 mm×40 mm in size.

* 〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 番 1 号
TEL 093-603-1611, FAX 093-691-8892

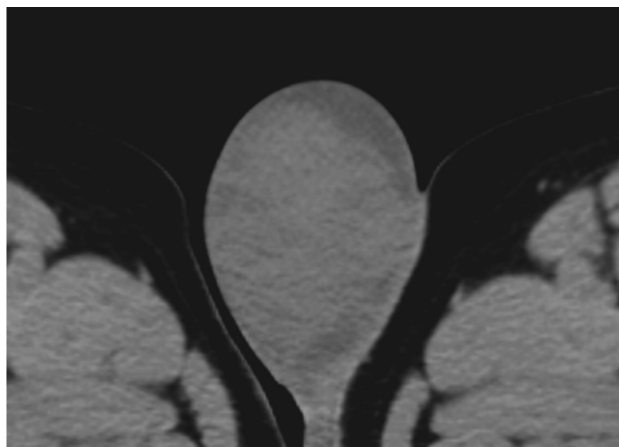


Fig. 2 Abdominal CT shows that the swollen right testis has a heterogeneous density area surrounding a hydrocele testis.

以上の検査所見から右精巣腫瘍の診断で右高位精巣摘除術を施行した。摘出標本では腫瘍表面は平滑であり肉眼的には固有鞘膜への浸潤は認めず、断面は暗赤色であり一部に黄褐色調の結節が散見された (**Fig. 3**)。なお、正常精巣は確認できなかった。



Fig. 3 Gross appearance of the right testis
The tumor is almost well-circumscribed and brownish with necrotic areas and fibrosclerotic stroma.

病理組織学的所見 HE 染色では好酸性の豊富な細胞質と小型の円形の核を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖し、少数に出血、壊死像や核分裂像を認めた (**Fig. 4A**)。また、Leydig 細胞腫で特徴的なラインケ結晶も確認された (**Fig. 4B**)。免疫染色では腫瘍細胞は α インヒビン、カルレチニンが陽性を示し (**Fig. 4C, 4D**)、AFP、Glypican は陰性であった。一部に腫瘍細胞の精索への浸潤を認めた (**Fig. 4E, 4F**)。切除断端は陰性であり脈管侵襲は見られなかった。

術後経過 以上より、精巣 Leydig 細胞腫、pT3N0M0、stage I と診断された。術後に各種ホルモン検査としてテストステロン、LH、FSH を測定したがいずれも正常範囲内であった。悪性を示唆する複数の組織学的特性を有していたが、明らかな転移を認めなかったため、追加治療は行わず経過観察の方針とした。現在、術後 30 か月が経過したが局所再発や遠隔転移などは認めていない。

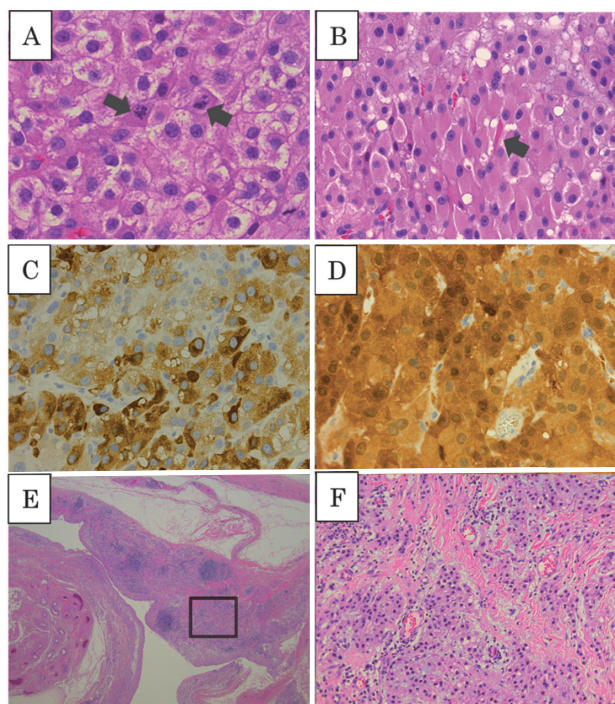


Fig. 4 Histopathological findings of the tumor
A: The tumor is composed of a proliferation of tumor cells having uniform round nuclei and eosinophilic or clear cytoplasm in a sheet-like growth fashion. Mitotic figures are often encountered (arrows). $\times 400$ (H&E)
B: Reinke crystals are evident. $\times 400$ (H&E)
C: Immunohistochemically, the tumor cells are diffusely positive for inhibin α . $\times 400$
D: Calretinin is also positive. $\times 400$
E: The tumor has invaded the spermatic cord (square). $\times 40$ (H&E)
F: Higher magnification of E $\times 200$ (H&E)

考 察

精巣 Leydig 細胞腫は 10 歳以下の小児と 30 歳台以降の成人に好発し、二峰性分布を示す内分泌腫瘍である⁴⁾。臨床症状として小児例では思春期早発症状などの内分泌異常に伴うものが多いが、成人例では陰嚢腫大や陰嚢痛などの局所症状で発見されることが多く、内分泌異常に伴う臨床症状は少ない⁵⁾。本症例も術前に内分泌異常に伴う臨床症状は認めず陰嚢内容腫大を契機に診断された。また、画像検査で特徴的な所見はなく、多くの症例で精巣悪性腫瘍が疑われ外科的切除が施行されている。本症例も術前診断として精巣悪性腫瘍に加え、年齢から悪性リンパ腫なども鑑別として挙げられた。外科的切除については多くに根治治療を目的とした高位精巣摘除術が施行されているが、近年では小径の早期発見例に対して精巣部分切除術の有効性も報告されている⁶⁾⁷⁾。Florian ら⁶⁾は 56 名の精巣 Leydig 細胞腫の患者を対象に高位精巣摘除術と精巣部分切除術の治療成績を比較した結果、両者の生存率に差はなかったと報告している。

Leydig 細胞腫の治療において最も問題となるのは 5～10% にみられる悪性例の治療である。European Association of Urology (EAU) Guidelines では組織学的に悪性を示唆するパラメーターとして複数の項目（腫瘍径 5 cm 以上、高齢発生、細胞分裂像、脈管浸潤、細胞異型、MIB-1 発現増加、壊死像、断端陽性、精巣外発育、DNA aneuploidy）が示されている⁸⁾⁹⁾。しかしながら、Leydig 細胞腫を含む非上皮性腫瘍においては核異型や核分裂像が実際の悪性度と必ずしも相関せず、浸潤

の診断が難しいため組織学所見のみで悪性と診断することは非常に困難であり、悪性の診断には転移の存在が大きな確定要因とされている。本症例では診断時に転移は認めなかったものの、腫瘍径が 6 cm と大径であり、また細胞異型や壊死像を呈していたこと、精索浸潤を伴っていたこと、など 4 つの組織学的悪性因子を有する症例であった。Rove ら¹⁰⁾は stage I の精巣 Leydig 細胞腫を対象に組織学的悪性因子と転移リスクに関するシステマティックレビューを報告し、2 つ以上の因子を有する症例は 2 つ未満の症例と比較して有意に 5 年無転移生存率が低く、因子別の多変量解析では腫瘍径 5 cm 以上 (hazard ratio; HR 10.95, 95% confidence interval; CI 2.78～43.04, p=.007)、脈管侵襲 (hazard ratio; HR 8.56, 95% confidence interval; CI 1.78～41.03, p=.001) が転移リスクと関連のある有意な因子であったと結論づけている。

また、stage I の精巣 Leydig 細胞腫に対する術後補助療法として後腹膜リンパ節郭清 (retroperitoneal lymph node dissection; RPLND) の有用性の報告も散見される¹¹⁾¹²⁾。Silberstein ら¹²⁾は 2 つ以上の組織学的悪性因子を有する stage I 患者に即時 RPLND を施行した結果、半数例で再発が見られなかったとし、経過観察を行った患者では後に後腹膜リンパ節転移が出現し治療抵抗性であったことから早期の RPLND の重要性を述べている。しかし、これらの報告はあくまで少数例での後方視的検討による結果であり、実際に術後補助療法として即時 RPLND を選択することは手術侵襲なども考慮し慎重な判断が不可欠であると思われる。本症例では 2 つ以上の組織学的悪性因子を有する症例であったが、患者へ治療

Table 1 Clinical characteristics and treatments of malignant Leydig cell tumor (reports since 2000)

No.	Year	Age	Side	Metastatic Sites	Treatments	Reccuence
1	2001	64	L	Retroperitoneal LN	RPLND	+
2	2006	71	L	Liver	arterial infusion chemotherapy (CDDP+5FU)	+
3	2008	71	R	Lung	mitotane	+
4	2009	70	L	Liver	arterial infusion chemotherapy (detail unknown)	+
5	2010	42	R	Retroperitoneal LN, Lung, Brain	metastasectomy, mitotane	—
6	2011	68	L	Retroperitoneal LN, Lung, mediastinum	chemotherapy (BEP), RPLND, radiation	—
7	2013	34	L	Lung	chemotherapy (PEP, TXL + CDDP, TXL + CDDP + GEM) metastasectomy	—
8	2015	69	L	Retroperitoneal LN, Lung, Pleura	RPLND, mitotane	—
9	2018	68	L	Retroperitoneal LN	RPLND	+

*RPLND : Retroperitoneal lymph node dissection

*CDDP + 5FU: cisplatin + 5-fluorouracil, *BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin

*PEP: Pepleomycin, *TXL: Paclitaxel, *GEM: gemcitabine

*Reccuence : reccuence after orchiectomy for clinical stage I

オプションとして説明し協議した結果、即時 RPLND は施行しなかった。

一方で有転移例の多くは生存期間が2年以内と極めて予後不良であり¹³⁾、確立した治療法がないことも課題である。2000 年以降に本邦で報告された有転移例について治療法が記載されていた9例の悪性 Leydig 細胞腫を **Table 1** に示す^{13)~21)}。前述の EAU Guidelines で示される因子と同様に高齢発生の症例が多い傾向にあり⁸⁾⁹⁾、症例ごとに RPLND や転移巣切除などの手術療法、化学療法、放射線療法など種々の治療法が選択されていた。中にはミトタンの使用により肺転移が消失し著効が得られた報告もあったが¹⁵⁾、多くは限定的な治療効果であったと報告されている。本症例は複数の組織学的悪性因子を有したが、高位精巣摘除後30か月が経過し、現在までに再発は認めていない。術後2年以内の再発が多いとされるが²²⁾、術後9年目に発生した再発例もあり¹⁴⁾、今後も継続した経過観察が重要であると思われる。

精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 年版により精巣胚細胞腫瘍に対する適切な診療の実践が図られた今、精巣非胚細胞腫瘍に対する質の高い臨床研究により系統的な治療戦略の確立が望まれる。

結 語

複数の組織学的悪性因子を有する精巣 Leydig 細胞腫の1例を経験した。術後30か月が経過したが、現在まで再発は認めていない。

文 献

- 1) 精巣腫瘍取り扱い規約, 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.
- 2) Alan, W. P.: Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review, vol. II. Elsevier, Amsterdam.: 1707, 2020.
- 3) Kim, I. et al.: Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* **9**: 177-192, 1985.
- 4) Muheilan, M. M. et al.: Leydig cell tumor in grey zone: a case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* **35**: 12-16, 2017.
- 5) Maizlin, Z. V. et al.: Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J. Ultrasound Med.* **23**: 959-964, 2004.
- 6) Florian, L. et al.: Testicle-sparing surgery versus radical orchiectomy in the management

of Leydig cell tumors: results from a multicenter study. *World J. Urol.* **36**: 427-433, 2018.

- 7) Bozzini, G. et al.: Treatment of Leydig cell tumors of the testis: Can testis-sparing surgery replace radical orchidectomy? Results of a systematic review. *Actas Urol. Esp.* **41**: 146-154, 2017.
- 8) Cheville, J. C. et al.: Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* **22**: 1361-1367, 1998.
- 9) McCluggage, W. G. et al.: Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology.* **33**: 361-368, 1998.
- 10) Rove, K. O. et al.: Pathologic risk factors for metastatic disease in postpubertal patients with clinical stage I testicular stromal tumors. *Urology.* **97**: 138-144, 2016.
- 11) Mosharafa, A. A. et al.: Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer.* **98**: 753-757, 2003.
- 12) Silberstein, J. L. et al.: Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. *J. Urol.* **192**: 415-419, 2014.
- 13) 浅井聖史・他: 悪性精巣 Leydig 細胞腫の1例. *西日泌尿.* **72**: 119-122, 2010.
- 14) 前田俊浩・他: 腫瘍摘出9年後に後腹膜リンパ節転移を呈した精巣 Leydig 細胞腫の1例. *泌尿外.* **14**: 496, 2001.
- 15) 上田 崇・他: 肝再発に対してリザーバー留置による動注化学療法が奏効した Leydig 細胞腫の1例. *泌尿紀要.* **52**: 410, 2006.
- 16) 森田伸也・他: ミトタンが著効を示した悪性ライディッヒ細胞腫肺転移. *臨泌.* **62**: 51-53, 2008.
- 17) 榎 泰之・他: 肝細胞癌類似の組織所見を示した転移性悪性 Leydig 細胞腫の一例. *日病理会誌.* **98**: 375, 2009.
- 18) 成田英生・他: 悪性ライディッヒ細胞腫の1例. *泌尿紀要.* **57**: 591, 2011.
- 19) 中藤 亮・他: 精巣悪性ライディッヒ細胞腫の1例. *泌尿外.* **26**: 1032, 2013.

- 20) 中井正治・他：悪性精巣 Leydig 細胞腫の 1 例.
泌尿紀要. **62**: 275-278, 2016.
- 21) 林 泰樹・他：傍大動脈リンパ節転移を認めた
悪性ライディッヒ細胞腫の 1 例. 泌尿外. **31**: 451,
2018.
- 22) 田口 慧・他：高齢者に見られた精巣 Leydig
細胞腫の 1 例. 泌尿紀要. **57**: 521-524, 2011.

LEYDIG CELL TUMOR OF THE TESTIS WITH HISTOLOGICAL MALIGNANT FEATURES : A CASE REPORT

KAZUMASA JOJIMA, RIEKO KIMURO,
REI ONISHI AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

AYA NAWATA AND ATSUJI MATSUYAMA

Department of Pathology, University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

Abstract:

A 64-year-old male presented with right painless swelling of the right scrotal contents. Right high orchiectomy was performed under the diagnosis of right testicular tumor. Histopathological diagnosis was Leydig cell tumor. The case did not demonstrate any apparent metastasis at the time of diagnosis, but some histological malignant features were clearly evident. 30 months have passed since the operation, but there has been no recurrence to date. We herein report a case of Leydig cell tumor of the testis with some histological malignant parameters and review the literature concerning this condition.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 386-390, 2020)

key words : testicular tumor, Leydig cell tumor, sex cord/stromal tumor
