異時性両側精巣セミノーマの1例 —遺伝的要因特に HLA 抗原との関連について—

大阪警察病院泌尿器科 (部長: 藤岡 秀樹)

安永 豊 岸本 知己* 高寺 博史
黒田 秀也 藤岡 秀樹

同 病理 (部長: 辻本正彦)

辻 本 正 彦

METACHRONOUS BILATERAL TESTICULAR SEMINOMAS A Case Report

Yutaka Yasunaga, Tomomi Kishimoto, Hiroshi Takatera, Hideya Kuroda and Hideki Fujioka

Department of Urology, Osaka Police Hospital
(Chief: H. Fujioka)

Masahiko Tsujimoto
Department of Pathology, Osaka Police Hospital
(Chief: M. Tsujimoto)

A case of metachronous bilateral testicular seminomas on a 36-year-old male is reported. He had a history of right testicular typical seminoma treated with right high orchiectomy and adjuvant irradiation therapy 6 years previously. He returned to our clinic complaining of painless left testicular enlargement in August 1990, and under a diagnosis of testicular neoplasm left high orchiectomy was performed. Histopathological examination revealed anaplastic seminoma. DNA histograms of both testicles revealed almost the same aneuploid pattern. The patient was diagnosed as stage I seminoma, has been followed up closely.

Recently genetic factors as human leukocyte antigens (HLA)-A24, B14, DR5 and DR7, have been shown to be important in the development of metachronous bilateral testicular tumors. HLA antigens were determined in our case, and HLA-A24 shown in our case was compatible with the review.

Key words: bilateral testicular seminomas, metachronous, HLA

要旨: 36歳男性にみられた異時性両側精巣セミノーマの1例を報告する。既往歴として6年前右精巣に typical seminoma が発生し、右高位精巣摘除術ならびに補助治療として放射線療法が行われた。1990年8月左陰嚢内容の無痛性腫大を訴えて当科を再診、左精巣腫瘍の診断にて左高位精巣摘除術が施行された。病理組織学的検査では anaplastic seminoma であった。DNA ヒストグラムでは両側の精巣腫瘍はほとんど同じ aneuploid pattern を示していた。セミノーマ I 期と診断されたことより、患者は現在当科外来にて厳重な経過観察を受けている。

最近文献的には両側性精巣腫瘍の発生には、遺伝的要因特に組織適合抗原 (HLA)-A24, B14, DR5, DR7が関与している可能性が重要視されている。自験例についても HLA 分析をおこなった結果 HLA-A24がみられた。

キーワード: 両側精巣セミノーマ, 異時発生, HLA

---

*現: 愛染橋病院泌尿器科

緒 言

今回われわれは6年の間隔を経て対側に発生した両側精巣セミノーマの症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：36歳，既婚。

主訴：左陰嚢内容の無痛性腫脹。

既往歴：停留精巣等，小児期において特記すべきことなし。1984年6月22日右精巣腫瘍（typical seminoma）に対して，当科にて右高位精巣摘除術を施行した（Stage I）。術後放射線治療4,000cGyを行った。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：右精巣摘除術後当科外来にて毎年経過観察を行っていたが，1990年8月左陰嚢内容の無痛性腫脹を訴えて再診した。陰嚢エコーなどで左精巣腫瘍を疑い，手術目的にて当科に入院となった。

入院時検査所見：血清LDHが885U/lと上昇を示していたことを除いて血液像，血液生化学に特に著変なし。腫瘍マーカー：AFP 3ng/ml（0～20），CEA 1.3 ng/dl（0～2.5）， β -HCG 1.1ng/ml（ ≤ 0.5 ）と β -HCGがやや高値を示していた。

以上より左精巣腫瘍の診断により1990年9月28日左高位精巣摘除術を施行した。摘出精巣は灰白色で充実性であり，断面は淡黄色で不均一な外観を呈していた。

病理組織学的所見：1984年の右精巣腫瘍は typical seminoma であったが，今回の左精巣組織では一部に核分裂像を多く認め，anaplastic seminoma と診断された。また choriocarcinomatous な所見や合胞体巨細胞は認められなかった（図1）。

図1 摘出精巣腫瘍の病理組織像。左：右精巣腫瘍 typical seminoma，右：左精巣腫瘍 anaplastic seminoma

図2 DNA ヒストグラム；左右精巣腫瘍ともにほぼ同じ aneuploid pattern を示している。

DNA ヒストグラム：1984年の右精巣腫瘍と今回の左精巣腫瘍とを flow cytometry による DNA histogram で比較検討してみた。両者ともに腫瘍細胞のピークは4Cに認められ，それぞれの DNA Index が 1.98, 1.96 とほとんど同じ値をとる aneuploid pattern を示した（図2）。

組織適合抗原（HLA）検査結果：患者血清中のリンパ球表面抗原を検索し，HLA を求めた。その結果，HLA-A24, A31, B35, Bw52, Cw4, DR2, DR4, DRw53, DQw1が判明した。

術後経過：左精巣摘除後は腫瘍マーカーは速やかに正常に回復した。また入院中に行った腹部CTにて傍大動脈リンパ節などの腫大を認めず，胸部X線像にて肺転移も認められなかったのでI期と診断した。手術後の adjuvant therapy は行わず，当科外来にて経過観察中であるが，再発転移を認めていない。なお両側精巣摘除後の男性ホルモン補充療法として，エナント酸テストステロン250mg投与を毎月1回行っている。

考 察

両側性精巣腫瘍は本邦においては1987年の米津¹⁾が報告し，次いで1989年入澤²⁾は136例を集計している。その後22例が新たに報告され，現在までに自験例を加えて158例を数えている（表1）。

両精巣間において腫瘍の転移をきたすかについてはいまだ定説は得られていないが，両側精巣間にはリンパ管交通がみられないことや，精巣白膜を通じた直接浸潤はほとんどみられないこと³⁾などから，両側精巣腫瘍については一側から他側への転移の可能性はきわめて少ないと考えられている。われわれは今回両側の腫瘍について flow cytometry を用いた DNA histogram を作成し，DNA量からみた両者の組織比較を試

表 1 本邦両側精巣腫瘍報告例；(米津・入澤らに続く)

症例	報告者	年齢	発生時期	発生間隔	組織型	文 献
137.	米田ら	25	同時	0	S	愛媛県立病院学会誌 23；19-22, 1987
138.	森田ら	48	同時	0	S	泌尿外科 1；257-260, 1988
139.	塚本ら	28	R→L	1年	S→E	癌の臨床 34；505-510, 1988
140.	古川ら	32	R→L	7年	E+C→S	西日泌尿 51；201-204, 1989
141.	岡ら	33	R→L	14年	S→E+S	日泌尿会誌 80；465, 1989
142.	桜井ら	31	L→R	2年	S	泌尿紀要 35；1239-1241, 1989
143.	田中ら	36	R→L	5年	E→E+S	泌尿紀要 35；1607-1612, 1989
144.	押野谷ら	39	R→L	7年	S	日泌尿会誌 80；1382-1383, 1989
145.	斉藤ら	28	L→R	1年	E+S→S	泌尿紀要 35；1961-1964, 1989
146.	林ら	37	R→L	5年	S	西日泌尿 52；614-616, 1990
147.	宇都宮ら	77	R→L	2年	S	日泌尿会誌 82；329, 1991
148.	〃	32	L→R	23年	S	〃
149.	丸岡ら	28	L→R	5年	E→S	日泌尿会誌 82；447-454, 1991
150.	〃	30	R→L	1年	T→S	〃
151.	〃	37	R→L	6年	S+E→S	〃
152.	芦田ら	36	R→L	12年	E→S	日泌尿会誌 83；561, 1992
153.	中村ら	37	同時	0	S	日泌尿会誌 82；1542, 1991
154.	川村ら	27	L→R	8年	S→E	日泌尿会誌 83；127, 1992
155.	佐沢ら	37	R→L	10年	S	日泌尿会誌 83；142, 1992
156.	田中ら	27	R→L	3年	S+E	日泌尿会誌 83；148, 1992
157.	新井ら	30	R→L	6年	S→E	日泌尿会誌 83；572, 1992
158.	自験例	36	R→L	6年	S	

S：Seminoma E：Embryonal carcinoma C：Choriocarcinoma

表 2 両側性精巣腫瘍によくみられる HLA genotype
——自験例との対照比較

HLA antigen	自験例
A 24	24, 31
B 14	35
C	
DR 5, 7	2, 4

(Kratzik らの報告¹⁷⁾による)

みた。精巣セミノーマにおける核 DNA の定量的解析については、84%以上と高率に aneuploid pattern を示す報告⁴⁾があり、自験例についても先行 (右)、続発腫瘍 (左)とも aneuploid pattern を示していた。また DI 値も1.98 (右)、1.96 (左)とほとんど同じ値をとり、histogram pattern もほぼ類似した DNA 分布を示した。このことから続発腫瘍が他側からの転移であることの可能性も否定はできないと考えている。

両側性精巣腫瘍の発生機転のひとつとして、Skakkebeak の報告⁵⁾以来 Carcinoma in situ (CIS) の関与が指摘されている。一側性精巣腫瘍患者の対側精巣に対して行った生検では、約 5～10%と高い頻度で CIS

が見いだされ、それらの約50%は精細胞性腫瘍へと発展するとされている⁶⁾。古川ら⁷⁾は異時性の両側 seminoma 症例を報告し、その病理標本を免疫組織学的に検討した結果それぞれの腫瘍の周囲に CIS を認めたことから、腫瘍発生において CIS が深く関わっていた可能性について示唆している。しかしながら精巣生検において CIS が発見された場合の治療についてはようやく検討が始まったばかりであり、現在のところ精巣腫瘍症例において対側精巣の生検を積極的におこなう必要性やその臨床的な意義については明確な結論が得られていない。

一方精巣腫瘍の発生機転のひとつとして、精巣腫瘍の家系内発生⁸⁾、民族的な発生頻度に差があること⁹⁾や、染色体異常に関する報告¹⁰⁾などから、なんらかの遺伝的要因の関与が考えられてきている。そのひとつとして HLA が関与しているのではないかと考えられ、精巣腫瘍患者の HLA typing について言及する文献報告が相次いだ。まず組織型によってみられやすい HLA 抗原が異なることが明らかになり¹¹⁾、その後 seminoma では DR1, DR5¹²⁾¹³⁾が、non-seminoma では DR5¹³⁾、DR7¹²⁾が高頻度に認められることが報告された。特に Carr ら¹⁴⁾は metatstatic 症例に高い頻度で

HLA-Aw24がみられたことを報告している。一方 Hayakawa ら¹⁵⁾は兄弟に発生した両側性精巣腫瘍に HLA-Aw24が共通にみいだされたことを報告し、この抗原が二人の両側性精巣腫瘍の発現に関与していることを示唆している。さらに Reinberg ら¹⁶⁾は同時発生異種組織の両側精巣腫瘍にやはり HLA-A24がみられたことを報告している。Kratzik ら¹⁷⁾は23例の両側性精巣腫瘍について HLA 分析を行い、HLA-B14, DR5, DR7が高頻度にみられること、また HLA-DR1, DR3, DR4がむしろ認められにくいことから、続発性の精巣腫瘍には遺伝的要因が働いていることの可能性を示している。表2にこれらの文献報告をまとめたが、HLA-A24, B14, DR5, DR7などが高頻度に認められる傾向がみられる。自験例について行った HLA タイプ検索では、この文献知見との共通点として HLA-A24が認められ、自験例においても精巣腫瘍の発生に HLA 抗原が関与している可能性が考えられた。

以上から精巣腫瘍患者において対側精巣に続発する腫瘍の risk を推測するために、HLA 抗原の検索が重要となる可能性があると思われた。両側性精巣腫瘍の発現に遺伝的要因が関与している可能性があること、特に HLA との関連については今後さらなる検討が待たれる。

結 語

異時性両側性精巣セミノーマの1例を報告した。また両側性精巣腫瘍の発現に遺伝的要因が関与している可能性があることを示すとともに、精巣腫瘍患者において対側精巣に続発する腫瘍の risk を推測するために、HLA 抗原の検索が重要となる可能性があると思われた。

なお本論文の要旨は第137回日本泌尿器科学会関西地方会(1991年12月)において発表した。

文 献

- 1) 米津昌宏, 浅野晴好: 両側性精細胞性辜丸腫瘍の1例. 泌尿紀要, 33, 1676—1680, 1987.
- 2) 入澤千晶, 柿崎 弘, 金子尚嗣, 平野順治, 石井延久, 沼沢和夫: 両側精細胞性辜丸腫瘍の1例. 泌尿紀要, 35, 1795—1800, 1989.
- 3) 吉本 純, 大北健逸: 異時発生両側精細胞性辜丸腫瘍の1例. 西日泌尿, 42, 139—143, 1980.
- 4) 柏木 明, 永森 聡, 野々村克也, 豊田健一, 小柳知彦: Flow cytometry によるセミノーマの核DNA量解析—組織学的な核分裂細胞数との相関について. 日泌尿会誌, 82, 239—245, 1991.
- 5) Skakkebeak, N.E.: Possible carcinoma in situ of the testis. Lancet, 2, 516—517, 1972.
- 6) Reinberg, Y., Manivel, J.C. and Fraley, E.E.: Carcinoma in situ of the testis. J. Urol., 142, 243—247, 1989.
- 7) 古川敦子, 淡河洋一, 稲井 徹, 黒川泰史, 香川征, 黒川一男: 左右の組織を異にする異時発生両側精巣腫瘍の1例. 西日泌尿, 51, 201—204, 1989.
- 8) Champlin, H.W.: Similar tumors of testis occurring in identical twins. J.A.M.A., 95, 96—97, 1930.
- 9) Koehler, P.R., Fabrikant, J.I. and Dickson, R.J.: Observation on the behavior of testicular tumors with comments on radical incidence. J. Urol., 87, 577—579, 1982.
- 10) Gibas, Z., Prout, G.R. and Sandberg, A.A.: Malignant teratoma of the testis with an isochromosome no. 12, i(12p), as the sole structural cytogenetic abnormality. J. Urol., 131, 762—763, 1984.
- 11) Pollak, M.S., Vugrin, D., Hennesy, W., Herr, H. W., Dupont, B. and Whitmore, W.F.: HLA antigens in patients with germ cell cancers of the testis. Cancer. Res., 42, 2470—2473, 1982.
- 12) Aiginger, P., Kuzmits, R., Kratzik, C., Schwarz, H.P., Zielinski, C.C., Koehboeck, J. and Mayr, W.R.: HLA antigens and germ-cell tumors. Lancet, 1, 276—277, 1987.
- 13) Oliver, R.T.D., Stephenson, C.A., Parkinson, M. C., Forman, D., Atkinson, A., Bodmer, J. and Bodmer, W.F.: Germ cell tumours of the testicle as a model of MHC influence on human malignancy. Lancet, 1, 1506, 1986.
- 14) Carr, B.I. and Bach, F.H.: Possible association between HLA-AW-24 and metastatic testicular germ-cell tumors. Lancet, 23, 1346—1347, 1979.
- 15) Hayakawa, M., Mukai, K., Nagakura, K. and Hata, M.: A case of simultaneous bilateral germ cell tumors arising from cryptorchid testes. J. Urol., 136, 470—472, 1986.
- 16) Reinberg, Y., Manivel, J.C., Zhang, G. and Reddy, P.K.: Synchronous bilateral testicular germ cell tumors of different histologic type. Cancer, 68, 1082—1085, 1991.
- 17) Kratzik, C., Aiginger, P., Kuber, W., Riccabona, M., Kuhrer, I., Joos, H., Frick, J., Amann, G. and Mayr, W.: Risk factors for bilateral testicular germ cell tumors —Does heredity play a role? Cancer, 68, 916—921, 1991.

(1992年9月1日受理)