

精巢微小石灰化の臨床病理学的検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室

前田 雄司 小松 和人 岩佐 陽一
金谷 二郎 高 栄哲 並木 幹夫

厚生連高岡病院泌尿器科

三輪聰太郎 布施 春樹 平野 章治
兵庫医科大学泌尿器科

近 藤 宣 幸

健保連大阪中央病院泌尿器科

古 賀 実 竹 山 政 美

大阪大学医学部泌尿器科

松 宮 清 美

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF THE TESTICULAR MICROLITHIASIS

Yuji Maeda, Kazuto Komatsu, Youichi Iwasa, Jiro Kanaya,
Eitetsu Koh and Mikio Namiki

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Soutaro Miwa, Haruki Fuse and Shouji Hirano

Department of Urology, Koseiren Takaoka Hospital

Nobuyuki Kondoh

Department of Urology, Hyogo College of Medicine

Minoru Koga and Masami Takeyama

Department of Urology, Kenporen Osaka-Chuo Hospital

Kiyomi Matsumiya

Department of Urology, Osaka University Medical School

(purpose) Testicular microlithiasis (TM) is a relatively rare condition characterized by calcific concretion within the seminiferous tubules. Little has been reported on the incidence or the clinical implication of TM among Japanese. To address the problem, we evaluated pathologic specimens from biopsies and orchiectomies, of testes with various conditions.

(Materials and Methods) Pathologic specimens of the testes of 200 cases, 56 from orchiectomy and 144 from testicular biopsy, were investigated.

(Results) The pathological diagnosis of TM was confirmed in seven (3.5%) cases, four of which were associated with germ cell tumors and the other three were obtained from testicular biopsies performed for examination of infertile men. Of the 41 patients with germ cell tumors, four (9.8%) were found to have TM, and another three (2.5%) were identified among 122 patients with infertility. The prevalence of TM is significantly higher in specimen with germ cell tumors than those without germ cell tumors ($p < 0.05$).

(Conclusions) Although TM is rarely encountered, this condition is relatively often accompanied by testicular malignancy. Further investigation would be fundamental to ascertain the relationship

between TM and testicular malignancy.

Key words : testicular microlithiasis, testicular neoplasm

要旨 : (目的) 精巣微小石灰化 (testicular microlithiasis ; TM) は、精細管内に特徴的な石灰化を認める比較的稀な病態である。日本人における TM の出現頻度や、その臨床的重要性についての報告はほとんどない。今回、精巣生検組織および精巣摘出標本を TM について再評価し、精巣病理組織標本が得られた集団中での出現頻度について検討した。

(対象と方法) 1988年1月から2000年5月までに得られた200症例の精巣病理組織標本(精巣摘出標本56例, 精巣生検144例)を検討した。

(結果) 200例の病理組織中、7例(3.5%)にTMを認めた。TMの7例中、4例は胚細胞腫瘍の症例で、残りの3例は男性不妊症精査の症例であった。胚細胞腫瘍41例中、TMは4例(9.8%)であった。不妊症精査の122例中3例(2.5%)にTMを認めた。胚細胞腫瘍症例の組織標本には、胚細胞腫瘍以外の症例の組織標本よりも有意にTMが多かった($p < 0.05$)。

(結論) TMは比較的稀な病態であるが、精巣腫瘍により高率に認められる。TMと精巣腫瘍との関連をさらに検討するためには、偶発的に発見されたTMに対する経過観察を行い、症例を蓄積していくことが必要と考えられた。

キーワード : 精巣微小石灰化, 精巣腫瘍

緒言

精巣微小石灰化 (testicular microlithiasis ; TM) は、精細管内に特徴的な石灰化を認める比較的稀な病態である。これまで TM は、精巣および精巣付属器捻転¹⁾²⁾、停留精巣³⁾、クラインフェルター症候群⁴⁾、精索静脈瘤⁵⁾、男性不妊症⁶⁾、精巣原発悪性腫瘍^{7)~9)}、精巣・精巣上体炎¹⁰⁾などに合併して認められたと報告されている。TM についての本邦報告も散見されるが、日本人における TM の出現頻度や、その臨床的重要性についての報告はほとんどない。今回、我々は精巣生検組織および精巣摘出標本を TM について再評価し、精巣病理組織標本が得られた集団中での出現頻度について検討した。

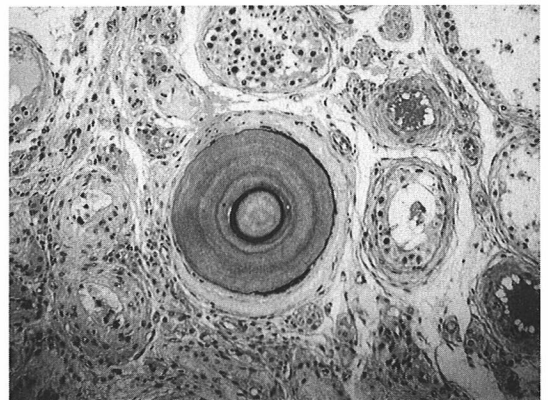
対象と方法

金沢大学医学部附属病院泌尿器科、厚生連高岡病院泌尿器科および健保連大阪中央病院泌尿器科で1988年1月から2000年5月までに得られた200症例の精巣病理組織標本(精巣摘出標本56例, 精巣生検144例)を再検した。

病理標本は H-E 染色で観察した。精巣組織中の石灰化は、いずれも精細管内に存在し、1) laminated calcification ; 層状構造を有する円形の石灰化 (図1)、2) hematoxylin body ; 無構造な石灰細片 (図2) に分類され、その出現数に関係なく TM とした。奇形腫でみられる ossification を認める症例はなかった。

なお病理組織標本を本研究に供するにあたり、対象

図1 精巣微小石灰化の病理組織標本 : laminated calcification. (H-E 染色, original magnification $\times 100$).



患者から文書によるインフォームドコンセントを取得し検討を行なった。

結果

患者背景を表1に示す。診断時の平均年齢は33.4歳であった。200例の病理組織中、7例(3.5%)にTMを認めた(表2)。TMの7例中、胚細胞腫瘍の合併を4例(57.1%)に認めた。TMを認めた胚細胞腫瘍の組織型は、胎児性癌1例、奇形腫・胎児性癌の複合組織型1例、胎児性癌・卵黄嚢腫瘍・セミノーマの複合組織型1例、縦隔原発性腺外胚細胞腫瘍のセミノーマ1

図2 精巣微小石灰化の病理組織標本：hematoxylin body. (H-E 染色, original magnification ×400)

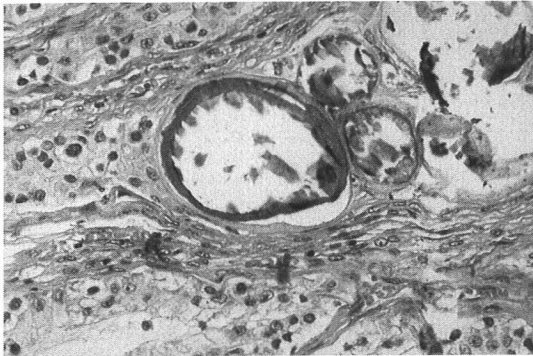


表1 精巣病理標本の患者背景

疾患	症例数	(%)
男性不妊症	122	61.0
胚細胞腫瘍	41	20.5
精巣外傷	10	5.0
停留精巣	10	5.0
精巣捻転	3	1.5
クラインフェルター症候群	3	1.5
前立腺癌(去勢術)	3	1.5
非ホジキンリンパ腫	2	1.0
その他	6	3.0
合計	200	100.0

表2 精巣病理標本中の精巣微小石灰化例

症例	年齢(歳)	疾患	超音波所見	標本の種類
1	25	胚細胞腫瘍	TMあり	摘除標本
2	17	胚細胞腫瘍	TMあり	摘除標本
3	20	胚細胞腫瘍	TMあり	摘除標本
4	34	無精子症	施行せず	精巣生検
5	33	無精子症	TMあり	精巣生検
6	31	無精子症	施行せず	精巣生検
7	19	性腺外胚細胞腫瘍	TMあり	精巣生検

例であった。胚細胞腫瘍41例中(セミノーマ17例, 非セミノーマ24例), TMは4例(9.8%)で laminated calcificationが3例, hematoxylin bodyが1例であった。男性不妊症精査にて精巣生検を施行された122例中3例(2.5%)にTMを認め, その3例はいずれも無精子症例で, すべて laminated calcification であった。

200人の対象患者を, 胚細胞腫瘍を認めた患者群41

人と胚細胞腫瘍を認めていない患者群159人に分けてTMの出現をみてみると, 胚細胞腫瘍を認めた患者群では41人中4人(9.8%)であるのに対し, 胚細胞腫瘍を認めていない患者群では159人中3人(1.9%)であった。フィッシャーの直接確立法による検定では胚細胞腫瘍を認める患者群には, 胚細胞腫瘍を認めていない患者群と比較して有意にTM出現が多かった(有意水準5%, $p=0.0336$)。

表3にTMを認めた胚細胞腫瘍4症例の詳細を示す。症例1および症例3は診断時よりそれぞれ13カ月, 26カ月経過しており現在も外来的に経過観察中である。胎児性癌・奇形腫複合組織型の症例2は診断時病期がstage IIIBの患者で, PBSCT併用超大量化学療法も施行したが診断時より24カ月で癌死した。症例4は縦隔原発性腺外胚細胞腫瘍の患者で, 縦隔腫瘍の組織はセミノーマ, 両側精巣生検ではTMを認めるものの明らかな悪性所見や精細管上皮内癌, burned out germ cell tumorなどの組織像は認めなかった。現在化学療法中である。TMを認めた胚細胞腫瘍の4人はIGCC(International Germ Cell Consensus)分類で, goodもしくはintermediate prognosisに分類される症例であった。

TMを認めた精巣胚細胞腫瘍の3人は, 対側の精巣生検が施行されていないが患側および対側に超音波上TMを認めている。しかし経過中に対側の精巣から明らかな腫瘍の発生を認めていない。胚細胞腫瘍を認めていない患者群のうちTMを認めた3人は無精子症で, 精巣生検後から平成12年現在に至るまで, それぞれ2~12年経過しているが胚細胞腫瘍の発生を認めていない。

考 察

病理学的な精細管の石灰化に関して, 1928年に Ojye¹¹⁾が Konkrementbildungen in den Samenkanälchenとして記載し, 1965年に Biegerら¹²⁾が testicular intratubular bodiesとして13例を報告している。いずれも今日, 病理学的に testicular microlithiasis(精巣微小石灰化)として認識されているものと同一と考えられる。

精巣摘除標本と生検標本では得られる精巣組織の量が異なるため, 生検標本におけるTMの発見率が低下するような影響を与えている可能性も考えられるが, 今回の我々の検討では, 精巣病理標本(摘除標本および生検標本)200例中の7例(3.5%)にTMを認めた。これは精巣腫瘍や男性不妊症精査など種々の理由で精

表3 精巣微小石灰化を認めた胚細胞腫瘍の4症例

年齢	病理組織	患側	pT 分類 [†]	臨床病期 [†]	IGCC 分類 [‡]
25	胎児性癌	左	pT1	III C	intermediate prognosis
17	奇形腫・胎児性癌	左	pT1	III B2	intermediate prognosis
20	胎児性癌・卵黄嚢腫瘍・セミノーマ	右	pT1	I	good prognosis
19	性腺外原発セミノーマ	—	—	—	good prognosis

[†] 日本泌尿器科学会・日本病理学会「精巣腫瘍取り扱い規約，第2版」に準じた。

[‡] International Germ Cell Consensus Classification.

巣摘除や精巣生検を施行された特殊な集団を対象としている。一方，Nistal ら³⁾の報告によれば，男児剖検 2,100 例中に 1 例 (0.05%) の TM を認めている。これは健常人の TM 出現率に近い数字であろうと考えられるが，この報告も対象が男児 (年齢は不詳) に限られ，かつ剖検例であるので，一般の男性中での真の TM 出現頻度は不明である。

病理組織学的には精細管中に無機質で basophilic な染色性を示す石灰化を認める。Renshaw⁷⁾は 1) hematoxylin body, 2) laminated calcification, 3) ossification の 3 タイプに分類をしている。hematoxylin body は無構造の石灰片からなり，laminated calcification は同心円状の層構造を伴う円形の石灰化として認められる。ossification は奇形腫組織中にみられるもので，骨成分を含む。臨床的に発見される TM はほとんど laminated calcification であるといわれている⁷⁾。

TM の成因・発生機序は現在も明らかではない。電子顕微鏡による詳細な観察によると，TM は中心部の核となる石灰化部分と，それをとりまく多層構造のコラーゲン繊維部分より構成されている¹³⁾。本来，精細管内で変性した細胞はセトリ細胞に貪食され速やかに精細管内から除去されるが，TM が生じる最初のステップとして，この変性細胞が何らかの原因により精細管内から除去されずに蓄積されるのではないかと考えられている¹³⁾。一方 Nistal ら¹⁴⁾は精細管内だけではなく，精細管外にも TM の発生原因が存在する可能性を報告している。しかし，いずれにせよ，いまのところはっきりした結論は得られていない。

以前まで TM は，病理学的もしくは X 線写真にて証明されていたが，1987 年に Doherty ら¹⁵⁾が TM の超音波所見を最初に報告して以来，超音波検査にて診断されることが多くなっている。超音波検査上 TM は通常両側性にみられるが，片側のみ認める症例も報告されている⁹⁾。TM の超音波像 (図 3) は，高エコー信号を呈し，音響陰影を伴わない無数の小さな (径 2mm

図 3 無精子症患者に認められた精巣微小石灰化の超音波画像。



未満) 点状陰影が，精巣実質内にびまん性，散在性に認められるのが特徴である¹⁶⁾。今回我々の検討では精巣超音波検査を施行していない症例も多いため超音波検査での検討を加えていないが，金沢大学医学部附属病院において超音波上 TM が確認された症例が 10 例存在した。しかし残念ながら精巣超音波検査の対象総数が不明のため出現頻度は不明であった。また超音波検査では TM の超音波像を呈しながらも病理組織では TM を認めなかった症例が 2 例あり，超音波検査と組織標本の不一致が存在した。この原因として組織サンプリングにおける際のエラー，標本の preparation，超音波検査自体の特性などの可能性があげられるが明確ではない。Höbarth ら¹⁷⁾は精巣の超音波検査をうけた 1,710 例中 11 例 (0.6%)，Genem ら⁸⁾は約 1,100 例の精巣超音波検査を施行したうち 22 例 (約 2%) に TM を認めたと報告している。これらは精巣の超音波検査が適応となる，ある特殊な集団のなかでの TM 出現頻度を表しているものと考えられる。

男性不妊症の患者における TM の出現頻度については、精巣超音波検査で 1.3~2.8%⁵⁾¹⁸⁾、精巣生検では 0.8% と報告されている⁶⁾。今回我々の検討では、不妊症患者 122 例の精巣生検中 3 例 (2.5%) に TM を認め、諸家の報告とはほぼ一致した結果であった。これら男性不妊症患者における TM の出現は、一般の健康な男性に比べて幾分高いであろうと予想される。我々の検討における男性不妊症症例中 3 例の TM はいずれも無精子症で、組織所見は hypospermatogenesis 2 例、maturation arrest 1 例であった。TM を認めない無精子症例と比較してみても、TM 症例でセルトリ細胞や間質に形態的な変化などは認めなかった。造精機能不全に伴って存在する精巣組織での未知の現象が原因となって TM が生じるのではないかとの推測もできるが、男性不妊症と TM とのはっきりした関連は不明である。

停留精巣においては病理組織学的に調べたもので 30 例中 2 例 (6.7%) に、また別の報告では 4 例中 2 例に TM を認めたと報告されている¹³⁾¹⁷⁾。今回、我々の検討では 10 例の停留精巣患者の病理組織中には TM を認めなかった。

TM と胚細胞腫瘍との関連は、とくに重要視され議論の焦点となっている。今回我々の検討では 7 例の TM のなかで胚細胞腫瘍を合併していたのは 4 例で、41 例の胚細胞腫瘍中 4 例 (9.8%) という結果であった。Renshaw⁷⁾は 44 例の TM のうち 41 例が精巣胚細胞腫瘍で、82 例の精巣胚細胞腫瘍のうち 41 例 (50%) の組織に TM を認めている。また Kang¹⁹⁾は精巣生検で精細管上皮内癌 (carcinoma in situ of seminiferous tubules; CIS) を認めた 36 例中、14 例 (38.9%) に TM を認め、これは CIS を認めない標本 429 例中、TM が 9 例 (2.1%) であったのと比較してかなり高率であることから、CIS の出現と TM の形成には関連があるのではないかと報告している。これら以外にも、超音波的に診断された TM の 30~40% は精巣悪性腫瘍の症例であったとの報告が多い⁷⁾⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。いずれにせよ我々の報告も併せ、TM は正常精巣よりも胚細胞腫瘍症例において発生頻度が高いのではないかと考えられる。胚細胞腫瘍の発生と TM の発生との間に明確な因果関係が証明されている訳ではないが、少なくとも何らかの関連があるのではないかとと思われる。

hematoxylin body は胚細胞腫瘍 (とくに胎児性癌) に特異性が高いとされている⁷⁾。また laminated calcification は腫瘍症例にも非腫瘍症例にも認めるが、

胚細胞腫瘍と合併している場合、脈管や白膜へ浸潤している可能性がより高くなる傾向が認められている⁷⁾。今回我々の検討における精巣胚細胞腫瘍にみられた TM 症例は 3 例と少ないため、TM の存在が腫瘍の pT 分類、臨床病期、予後予測 (IGCC 分類) に関して影響を与えているかどうかは分からなかった。

TM が単独で発見された症例の経過観察中に精巣悪性腫瘍の発生を認めたという報告が現在までに 6 例あり^{22)~27)}、それらの腫瘍発見までの期間は 6 カ月から 11 年間と不定であった。Furness²⁸⁾は小児にみられた TM で他に精巣疾患を伴わない 26 症例を、平均 27.6 カ月の期間経過観察したところ、follow up 中に精巣腫瘍が発生した症例はいなかったと報告している。しかし、さきに述べたように TM と精巣腫瘍の関連性が少なくないことを考慮して、他に精巣疾患を伴わない TM 症例 (とくに 20~50 歳) に対しては、少なくとも年 1~2 回の精巣超音波検査および触診、場合によっては腫瘍マーカー採血も含めて経過を観察していくことが望ましいとする意見が多い⁸⁾²⁸⁾。TM と精巣腫瘍 (とくに胚細胞腫瘍) との関連をさらに検討するためには偶発的に見つけた TM に対する経過観察を行い、症例を蓄積していくことが必要と考えられた。

文 献

- 1) Jaramillo, D., Perez-Atayde, A. and Teele, R.L. : Sonography of testicular microlithiasis. *Urol. Radiol.*, **11**, 55—57, 1989.
- 2) Kwan, D.J., Kirsch, A.J., Change, D.T., Gouboff, E.T., Berdon, W.E. and Hensle, T.W. : Testicular microlithiasis in a child with torsion of the appendix testis. *J. Urol.*, **153**, 183—184, 1995.
- 3) Nistal, M., Paniagua, R. and D'ez-Pardo, J.A. : Testicular microlithiasis in 2 children with bilateral cryptorchidism. *J. Urol.*, **121**, 535—537, 1979.
- 4) Lanman, J.T., Sklarin, B.S., Cooper, H.L. et al. : Klinefelter's syndrome in a ten-month-old mongolian idiot: report of a case with chromosome analysis. *N. Engl. J. Med.*, **263**, 887—890, 1960.
- 5) Kessaris, D.N. and Mellinger, B.C. : Incidence and implication of testicular microlithiasis detected by scrotal duplex sonography in a select group of infertile men. *J. Urol.*, **152**, 1560—1561, 1994.
- 6) Sasagawa, I., Nakada, T., Kazama, T., Satomi, S., Katayama, T. and Matuda, S. : Testicular microlithiasis in male infertility. *Urol. Int.*, **43**, 368—369, 1988.
- 7) Renshaw, A.A. : Testicular calcifications: Incidence, histology and proposed pathological criteria.

- ria for testicular microlithiasis. *J. Urol.*, **160**, 1625—1628, 1998.
- 8) Ganem, J.P., Workmen, K.R., Shaban, S.F. : Testicular microlithiasis is associated with testicular pathology. *Urology*, **53**, 209—213, 1999.
 - 9) Parra, B.L., Venable, D.D., Gonzalez, E. and Eastham, J.A. : Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology*, **48**, 797—799, 1996.
 - 10) Taiwo, B. : Testicular microlithiasis and epididymo-orchitis : Aetiological factor or coincidence? *East Afr. Med. J.*, **70**, 600—601, 1993.
 - 11) Oiyee, T. : über anscheinend noch nicht beschriebene steinchen in den menschlichen hoden. *Beitr. Path. Anat.*, **80**, 479—495, 1928.
 - 12) Bieger, R.C., Passarge, E. and McAdams, A.J. : Testicular intratubular bodies. *J. Clin. Endocr.*, **25**, 1340—1346, 1965.
 - 13) Vegni-Talluri, M., Bigliardi, E., Vanni, M.G. and Tota, G. : Testicular microlithiasis : their origin and structure. *J. Urol.*, **124**, 105—107, 1980.
 - 14) Nistal, M., Martinez-Garcia, C. and Paniagua, R. : The origin of testicular microliths. *Int. J. Androl.*, **18**, 221—229, 1995.
 - 15) Doherty, F.J., Mullins, T.L., Sant, G.R., Drinkwater, M.A. and Ucci, A.A. : Testicular microlithiasis. A unique sonographic appearance. *J. Ultrasound Med.*, **6**, 389—392, 1987.
 - 16) Janzen, D.L., Mathieson, J.R., Marsh, J.I., Cooperberg, P.L., Pedro del Rio, Golding, R.H. and Rifkin, M.D. : Testicular microlithiasis : Sonographic and clinical features. *AJR*, **158**, 1057—1060, 1992.
 - 17) H. Barth, K., Susani, M., Szabo, N. and Kratzik, C. : Incidence of testicular microlithiasis. *Urology*, **40**, 464—467, 1992.
 - 18) Aizenstein, R.I., DiDomenico, D., Wilbur, A.C. and O'Neil, H.K. : Testicular microlithiasis : association with male infertility. *J. Clin. Ultrasound*, **26**, 195—198, 1998.
 - 19) Kang, J.L., Rajpert-De Meyts, E., Giwercman, A. and Skakkebaek, N.E. : The association of testicular carcinoma in situ with intratubular microcalcifications. *J. Urol. Path.*, **2**, 235—242, 1994.
 - 20) Backus, M.L., Mack, L.A., Middleton, W.D., King, B.F., Winter, T.C. and True, L.D. : Testicular microlithiasis : Imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology*, **192**, 781—785, 1994.
 - 21) Berger, A. and Brabrand, K. : Testicular microlithiasis—A possibly premalignant condition. Report of five cases and a review of the literature. *Acta Radiol.*, **39**, 583—586, 1998.
 - 22) Salisz, J.A. and Goldman, K.A. : Testicular calcifications and neoplasia in patient treated for subfertility. *Urology*, **36**, 557—560, 1990.
 - 23) McEniff, N., Doherty, F., Schragar, A.C. and Klauber, G. : Yolk sac tumor of the testis discovered on a routine annual sonogram in a boy with testicular microlithiasis. *AJR*, **164**, 971—972, 1995.
 - 24) Winter, T.C., Zunkel, D.E. and Mack, L.A. : Testicular carcinoma in a patient with previously demonstrated testicular microlithiasis. *J. Urol.*, **155**, 648, 1996.
 - 25) Frush, D.P., Kliever, M.A. and Madden, J.F. : Testicular microlithiasis and subsequent development of metastatic germ cell tumor. *AJR*, **167**, 889—890, 1996.
 - 26) Gooding, G.A.W. : Detection of testicular microlithiasis by sonography. *AJR*, **168**, 281—282, 1997.
 - 27) Golash, A., Parker, J., Ennis, O. and Jenkins, B.J. : The interval of development of testicular carcinoma in a patient with previously demonstrated testicular microlithiasis. *J. Urol.*, **163**, 239, 2000.
 - 28) Furness, P.D., Husmann, D.A., Brock, J.W., Steinhart, G.F., Bukowski, T.P., Freedman, A.L., Silver, R.I. and Cheng, E.Y. : Multi-institutional study of testicular microlithiasis in childhood : A benign or premalignant condition? *J. Urol.*, **160**, 1151—1154, 1998.

(2000年1月17日受付, 7月28日受理)