

症例報告

急激な身長増加を契機に診断された小児精巣 Leydig 細胞腫の一例

小針 靖子¹, 高橋 舞², 高野 洋子², 前田 昇三², 牧野 武朗³, 悦永 徹³
齊藤 佳隆³, 竹澤 豊³, 小林 幹男³

- 1 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院小児科
- 2 群馬県伊勢崎市連取本町12-1 伊勢崎市民病院小児科
- 3 群馬県伊勢崎市連取本町12-1 伊勢崎市民病院泌尿器科

要 旨

急激な身長の増加と陰茎肥大を主訴に受診し, Leydig 細胞腫と診断された5歳男児例を報告する. 初診時, 身長 128.0 cm (+4.95 SD), 体重 26.7 kg (+3.60 SD), 骨年齢 9 歳 7 ヶ月, 精巣容量右 6 ml, 左 4 ml, 陰茎長 9 cm, 血中 testosterone 3.40 ng/mL, LH < 0.10 IU/mL, FSH < 0.20 IU/mL であり, ゴナドトロピン非依存性思春期早発症と診断した. エコーおよび MRI にて右精巣に腫瘤を認めた. 右高位精巣摘出術を施行し, 組織学的に Leydig 細胞腫と診断した. 摘出術後, 成長率は正常化し, testosterone 値は測定感度以下に低下した.

文献情報

キーワード:
思春期早発,
精巣腫瘍,
Leydig 細胞腫

投稿履歴:
受付 平成29年8月31日
修正 平成29年10月23日
採択 平成29年10月26日

論文別刷請求先:
小針靖子
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15
群馬大学医学部附属病院小児科
電話: 027-220-7111
E-mail: aokiaiko1029@gmail.com

緒言

小児において成長率の増減は重要な症状の一つである. 成長率の急激な増加を認めた場合, 思春期早発症の可能性を考える必要がある. 思春期早発症は, 思春期年齢に至る前に二次性徴をきたす疾患で, ゴナドトロピン依存性とゴナドトロピン非依存性に分類される. 大部分は女兒にみられる特発性ゴナドトロピン依存性思春期早発症であるが, 男児の場合, 器質的異常によるものが多く, 注意が必要である. 男児にゴナドトロピン非依存性思春期早発症をきたす疾患として, アンドロゲン産生腫瘍があげられ, その一つに Leydig 細胞腫が含まれる.

今回, 急激な身長の伸びを認めたことから, 思春期早発症状に気づかれ診断された 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: 5歳0か月, 男児.

主訴: 急激な身長の伸び, 陰茎長の増大, 顔面ざ瘡.

既往歴: 特記事項なし.

家族歴: 父, 身長 173 cm. 母, 身長 170 cm.

現病歴: 上気道炎にて近医を受診した際に, 急激な身長の伸びと陰茎長の増大, 顔面のざ瘡を指摘された. 思春期早発症を疑われ, 当科紹介となった.

初診時現症: 身長 128 cm (+4.95 SD), 体重 26.7 kg (+3.60 SD). 成長曲線を図1に示す. 身長体重ともに出生時より+2 SD 付近を推移し, 3歳頃より成長率の増大を認めた. 前

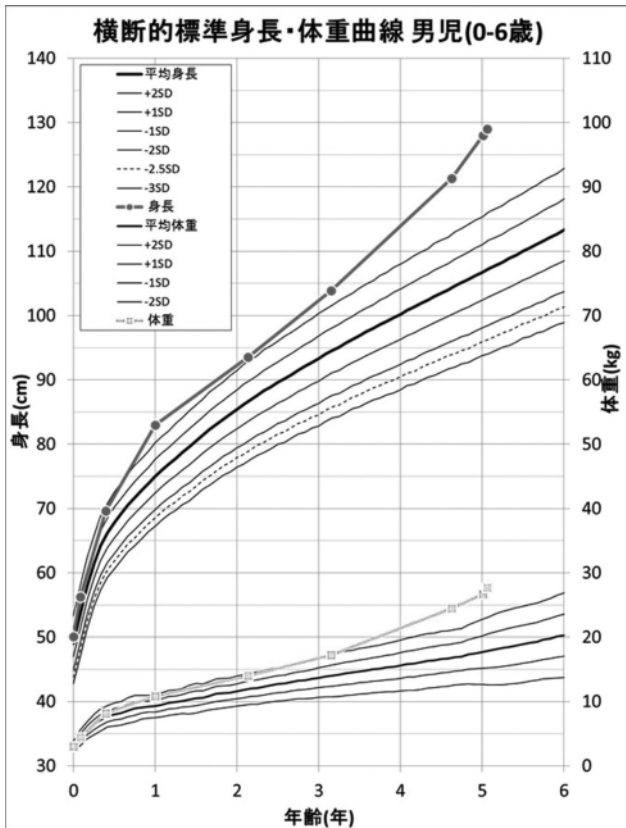


図1 The growth curves showed that both of height and weight were increasing quickly since around 3 years old.

額部にざ瘡を認め、外陰部 Tanner 分類Ⅲ度、陰毛 Tanner 分類Ⅰ度であった。精巣容量は右 6 mL、左 4 mL と左右差を認めた。

骨年齢：9 歳 7 か月と亢進していた (図 2)。



図2 Bone age was 9 years and 7 months.

検査所見：血算生化学検査、尿検査、異常なし。hCGβ、α-fetoprotein (AFP) は上昇なし。内分泌学的検査では、LH、FSH は測定感度以下であり、testosterone の高値を認めた。LHRH 負荷試験では LH、FSH の上昇は認めず、前思春期レベルであった。また、高身長鑑別のために LHRH 負荷

における Growth hormone (GH) を測定したところ、奇異性分泌を認めたため、GH 抑制試験 (経口ブドウ糖負荷試験) を施行した。GH は抑制され、下垂体性巨人症は否定的であった (表 1, 2)。

表1 LH and FSH levels were very low and testosterone level was high.

〈内分泌学的検査〉	
TSH	1.52 μIU/ml
FT3	4.37 pg/ml
FT4	0.85 ng/dl
LH	<0.10 mIU/ml
FSH	0.2 mIU/ml
hCG/3	<0.10 ng/ml
DHEA-S	33 μg/dl
IGF-1	199 ng/ml
GH	3.55 ng/ml
testosterone	3.4 ng/ml
AFP	1 ng/ml

表2 In LH releasing hormone (LHRH) test, LH and FSH kept low levels, that meant gonadotropin independent. Growth hormone (GH) secretion was paradoxical, but in 75gOGTT GH secretion was inhibited, therefore pituitary gigantism was denied.

〈LHRH 負荷試験〉					
	前	30分	60分	90分	120分
LH	0.1	0.25	0.29	0.26	0.23
FSH	0.17	1.01	1.42	1.56	1.58
GH	1.54	16.4	10.9		
〈75gOGTT〉					
	前	30分	60分	90分	120分
血糖	87	160	173	154	100
insulin	1.8	31.8	33.8	37.3	11.2
GH	1.4	0.7	1.5	1.1	9.6

超音波検査：右精巣内に 20.3 mm×15.6 mm 大の内部エコー不均一な腫瘤を認めた (図 3)。

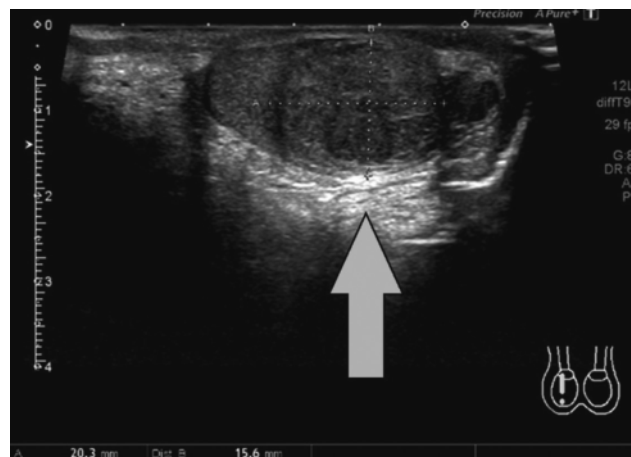


図3 Ultrasonography of the right testis shows a heterogeneous mass 20.3×15.6 mm in size.

頭部 MRI：下垂体の形態を含め異常所見なし。

骨盤部 MRI：右精巣内に径 20 mm 大の腫瘤を認めた。(図

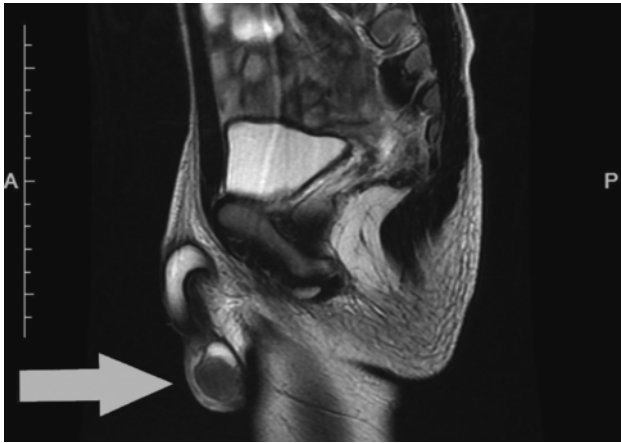


図4 T2-weighted sagittal MRI of pelvis shows a mass lesion of size around 20 mm in the right testis.

4)

経過：以上の所見から、右精巣腫瘍によるゴナドトロピン非依存性思春期早発症と診断し、泌尿器科にて右高位精巣摘出術を施行した。摘出腫瘍は、周囲と境界明瞭な光沢のある黄色充実性腫瘍であり、組織学的には、類円形の核と豊富な淡好酸性細胞質、ラインケ結晶（拡大図）を認め、Leydig細胞腫と診断した（図5、6）。術後1週間後より血中testosterone値は測定感度以下となり、成長率は正常化した。現在術後1年が経過しているが、身長137.7 cm (+3.9 SD)、体重32.0 kg (+2.4 SD)で、左精巣容量は4 mlと変化なく、陰茎長は7 cmにやや縮小している。

考察

Leydig細胞腫とは、精巣のLeydig細胞由来の精巣腫瘍で、全精巣腫瘍の1-3%を占めている。¹ 小児ではほとんどが良性腫瘍とされる。² 好発年齢は10歳以下と30~60歳代の二峰性を示す。思春期前に発症すると、腫瘍からのアンドロゲン分泌により、外性器の異常発達、陰毛の発生、変声、ざ瘡などの思春期早発症状が出現する。身長も急速に伸びるが、骨端線の早期閉鎖により最終身長はむしろ低身長になることが多い。²

本邦における小児Leydig細胞腫の報告例（会議録を含む）は、われわれが医学中央雑誌web検索した限りでは、1988~2016年の間に、自験例を含めて20例³⁻¹¹であった。初診時の年齢は平均6.6歳（3~15歳）、自覚症状として思春期早発症状がほぼ全ての症例でみとめられた。中には、低身長に至ってから診断された1例¹¹の報告もあった。

一方、男児の思春期早発症の原因として、LH受容体の遺伝子異常による家族性男性思春期早発症が知られている。LH受容体遺伝子の活性化変異が、Leydig細胞の過形成と機能亢進をきたし、テストステロンの分泌が増加することに起因している。¹² 本邦では、遺伝子異常はD578G、A572V、¹³ M398T、^{13,14} C617Y¹⁵が報告されている。

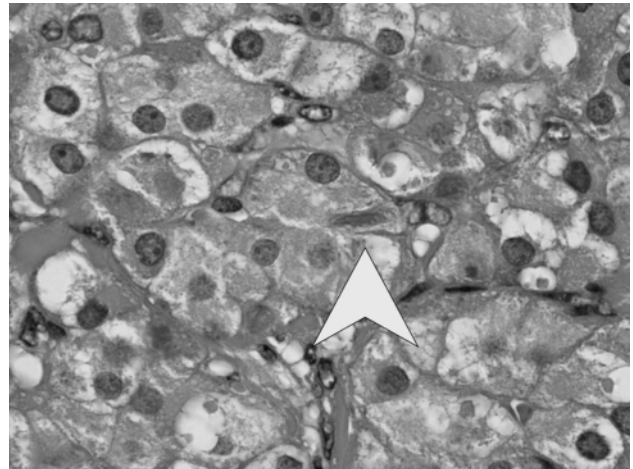
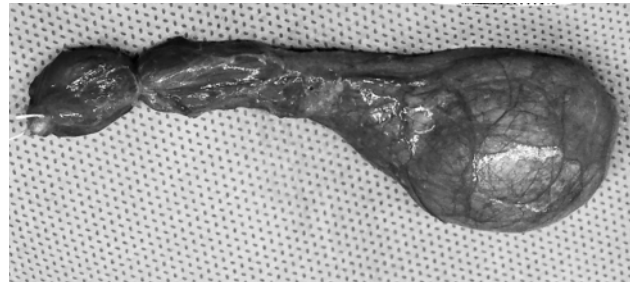


図5、6 The testis tumor was glossy, solid, yellow and edge clarity. Pathological finding: Tumor cell shows round nuclear, pale acidophilic cytoplasm and Reinke crystalloid. (H.E.×400)

Patricia Oliverらは、小児のLeydig細胞腫について、既報告を含めた検討を行っており、24男児例のうち13例で、組織中のLH受容体遺伝子にArg278His変異が認められたと報告している。¹⁶

本症例でも、摘出した組織について、次世代シーケンサーおよびサンガーシーケンスでLH受容体遺伝子の解析を行ったが、変異は認めなかった。

Leydig細胞腫は、摘出後にゴナドトロピン依存性思春期早発症を発症した報告³⁻⁵もあり、今後も注意深く観察を行う必要がある。

謝辞

本論文の作成にあたり、LH受容体遺伝子の解析をしていただきました、国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 深見真紀先生に深謝いたします。

文献

1. Kim I, Young RH, Scully RE, et al. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 177-192.
2. 増田 均, 川上 理, 永松秀樹ら. ライディッヒ細胞腫の1例. *泌尿器外科* 1991; 4: 1221-1223.
3. 澤田浩武, 上村佳奈, 松山美静代ら. 腫瘍摘出術後にLH-

- RH 依存性思春期早発をきたした小児ライディッヒ細胞腫の1例. ホルモンと臨床 2003; 51: 194-198.
4. 安部義一, 後藤洋徳, 岡本知子ら. Leydig 腫瘍摘出後に中枢性思春期早発を来した男児. 日本小児血液・がん学会雑誌 2015; 2: 2187.
 5. Numakura C, Sawada H, Inoue S, et al. Analysis of the duration of the disease and bone age in LHRH-dependent precocious puberty after resection of Leydig cell tumor. Clin Pediaty Endocrinol 2003; 12: 153.
 6. 西野昭夫, 高島三洋, 中嶋和喜ら. 小児睾丸 Leydig cell tumor の1例. 泌尿紀要 1989; 35: 2139-2143.
 7. 平松正義, 前原郁夫, 高橋 勝ら. 小児精巣 Leydig 細胞腫の1例. 泌尿器外科 1995; 8: 141-143.
 8. Sasano H, Maehara I, Ueno J, et al. 睾丸の Leydig 細胞腫 三次元組織培養によるテストステロンの産生と分泌の検討. Endoc J 1996; 43: 73-78.
 9. 大西紀之. 精巣腫瘍の2症例. 超音波検査技術 2009; 34: 398.
 10. 中根慶太, 高橋義人, 萩原徳康ら. 思春期早発症を合併した小児精巣腫瘍の1例. 泌尿器科紀要 2009; 55: 797.
 11. 石川雅邦, 後藤正博, 道面尚久ら. 低身長で受診した精巣ライジッヒ細胞腫の一例. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2015; 24: 264.
 12. Shenker A, Laue I, Kosugi S, et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. Nature 1993; 365: 652-654.
 13. 矢野公一. Testotoxicosis (male-limited precocious puberty). 日本内分泌学会雑誌 2000; 76: 46-47.
 14. Shinagawa T, Katsumata N, Sato N, et al. Japanese familial patients with male-limited precocious puberty. Endocr J 2000; 47: 777-782.
 15. Nagasaki K, Katsumata N, Ogawa Y, et al. Endocr J 2010; 57: 1055-1060.
 16. Patricia O, Judith SR, Diane F, et al. Leydig cell tumors in children: Contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls. J Pediatr 2012; 161: 1147-1152.

Leydig Cell Tumor Diagnosed by Rapid Increase in Height

Yasuko Kobari¹, Mai Takahashi², Yoko Takano², Shozo Maeda², Takeaki Makino³,
Toru Etsunaga³, Yutaka Takezawa³ and Mikio Kobayashi³

1 Department of Pediatrics, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

2 Department of Pediatrics, Isesaki Municipal Hospital, 12-1 Tsunatorihon-machi, Isesaki, Gunma 372-0817, Japan

3 Department of Urology, Isesaki Municipal Hospital, 12-1 Tsunatorihon-machi, Isesaki, Gunma 372-0817, Japan

Abstract

We report a 5-year-old boy who presented excessive height velocity and penis enlargement, diagnosed with Leydig cell tumor. On initial presentation, height was 128.0 cm (+4.95 SD), weight was 26.7 kg (+3.6 SD), and bone age was 9 years 7 months. Tanner stage was G III P I, with a 6 ml testis on the right, 4 ml testis on the left, and 9 cm penis. Investigations revealed elevated testosterone (3.40 ng/ml), and suppressed gonadotropins (LH < 0.10 IU/ml, FSH < 0.20 IU/ml). From these results, we diagnosed gonadotropin-independent precocious puberty. The ultrasonography and MRI scan showed a mass in the right testis. High orchiectomy was performed, and the mass was diagnosed with Leydig cell tumor histologically. After surgery, height velocity slowed down and testosterone values decreased to the undetectable level.

Key words:

Leydig cell tumor,
Precocious Puberty,
Testis tumor
