

イヌの精巣腫瘍の WHO分類と問題点

尾崎清和（摂南大・薬・病理）

内容

1. 動物の精巣腫瘍WHO分類に関して
2. 論議すべき問題点
3. 症例検討

動物の精巣腫瘍WHO分類に関して

1. Tumors of the Testis

1.1 Sex cord-stromal (gonadostromal) tumors

1.1.1 Interstitial (Leydig) cell tumor

1.1.2 Sertoli (sustentacular) cell tumor

1.2 Germ cell tumors

1.2.1 Seminoma

1.2.2 Teratoma

1.2.3 Embryonal carcinoma

2 Tumors Metastatic to the Testis

3 Tumors of the Collecting System

4 Tumors of the Testicular Adnexal Structures

5 Miscellaneous Tumors of the Testis and Adnexa

イヌの精巣腫瘍の特徴

- ・多発性、両側性の発生が頻繁
- ・陰睾はセルトリ細胞腫、精上皮腫の進展に影響
- ・性索間質細胞および胚細胞に由来する腫瘍が大部分
- ・性索間質細胞由来では、間細胞およびセルトリ細胞腫が、いずれも高頻度に発生
- ・胚細胞腫瘍では、精上皮腫以外はほとんど発生しない
- ・性索間質細胞と胚細胞由来の腫瘍が混合して発生

性索間質腫瘍

- 間細胞腫
- セルトリ細胞腫

間細胞腫

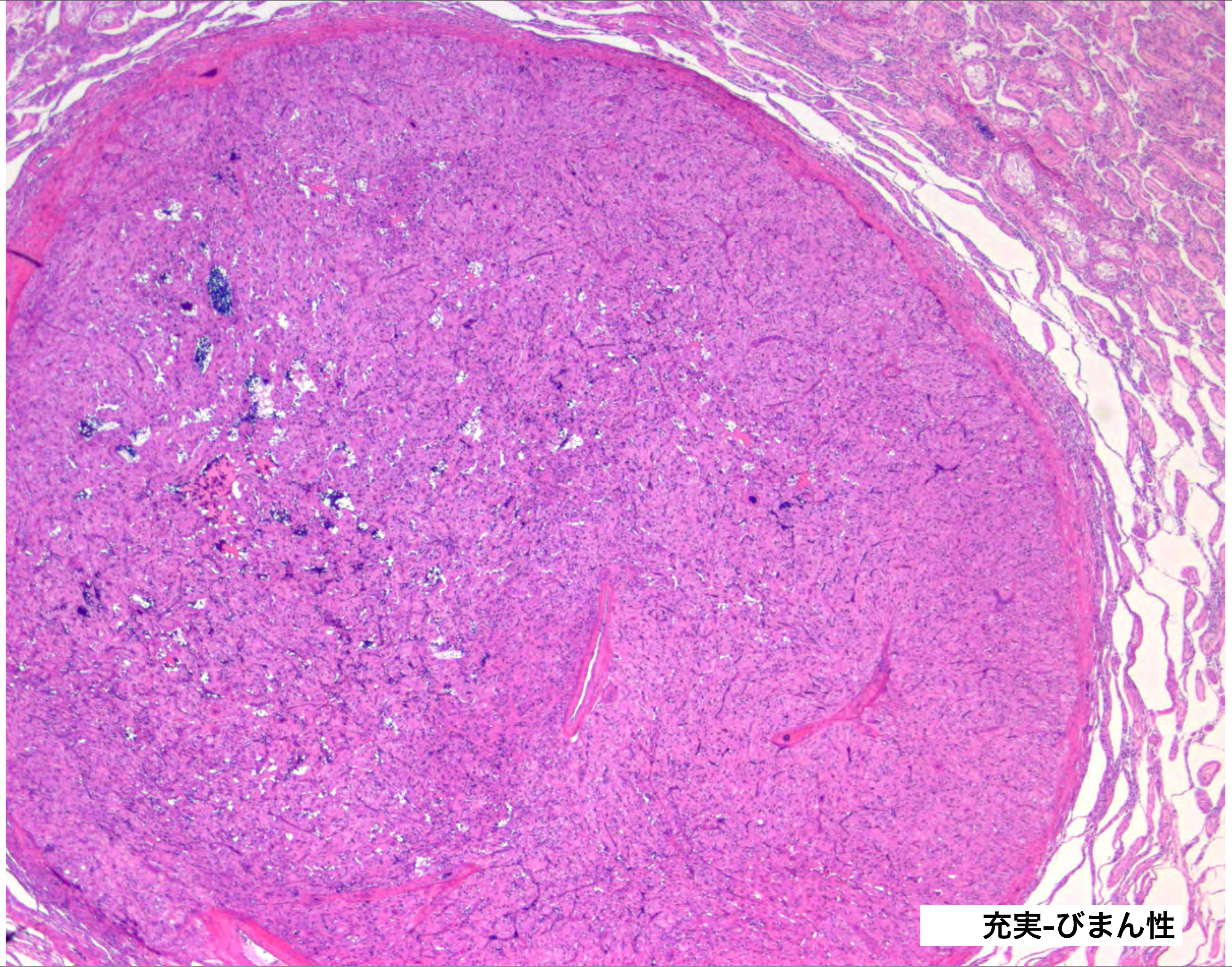
- 老齢犬に多い腫瘍で、過形成も同様に頻発する。
- 過形成と腫瘍との鑑別は困難なため2mm以上の結節を腫瘍と判断
- 多くの腫瘍が1cm以下のため、精巢の形状の変化はない
- 肉眼的に、黄色またはオレンジ色、柔らかく、周囲の萎縮した実質の境界は明瞭
- 出血はしばしば認められ、その結果褐色調となる。

組織型

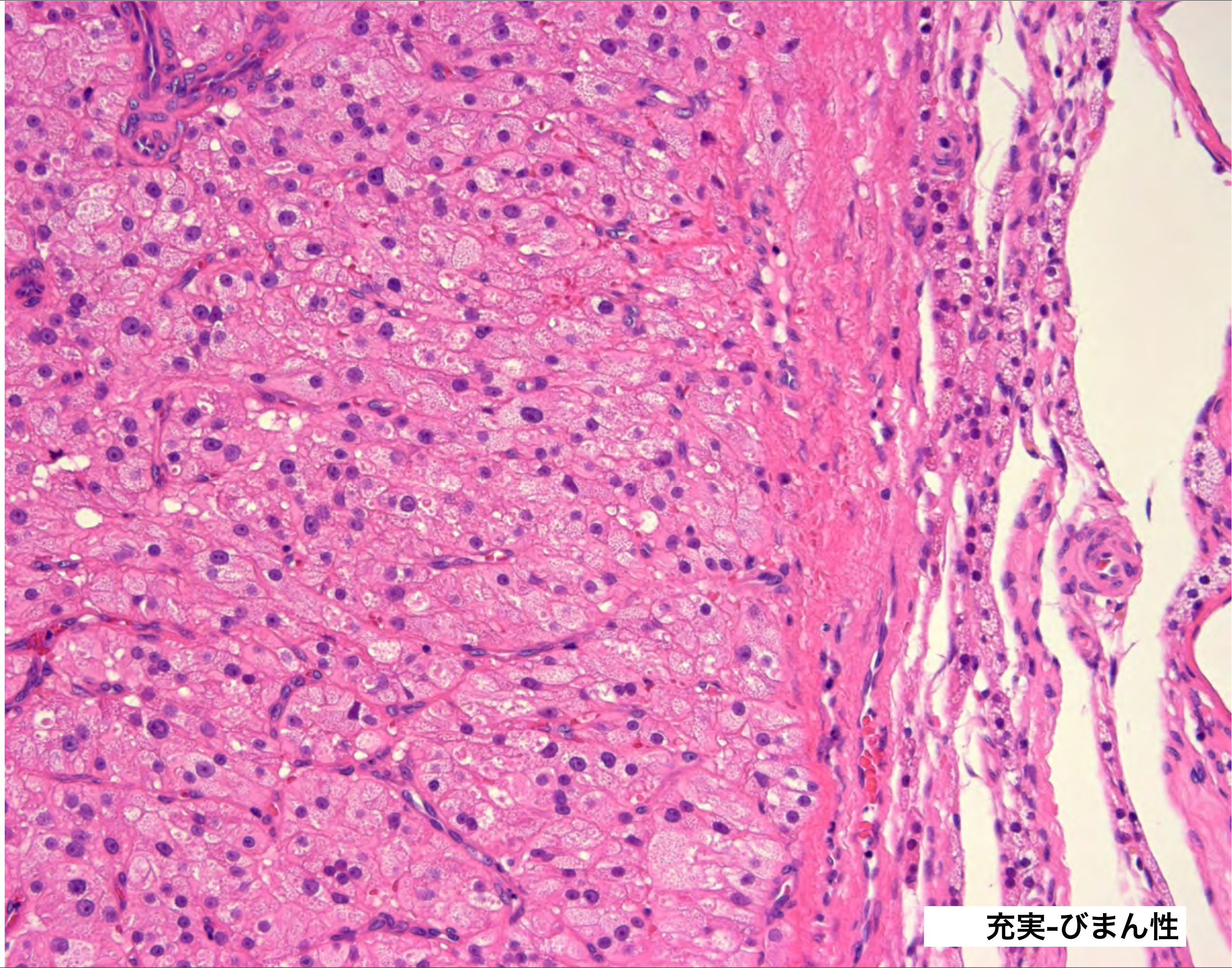
- **充実-びまん性 solid-diffuse**
 - シート状に配列、繊細な結合組織に分画され索状に配列
 - 血管を取り囲み、ロゼット様に核が配列。
- **嚢胞-血管性（血管腫様）cystic-vascular(angiomatoid)**
 - 赤血球をふくむ液体の湖の周囲を取り囲んで2から4層の細胞がお互いをつないで索状に配列。
 - 血管内皮で内貼りされた大型の血管腔も時折形成
- **偽腺管性 pseudoadeomatous**
 - 液体が充満したスペース周囲に20から30個の細胞が不完全な分葉を形成
 - 分葉は更に毛細血管や小静脈のネットワークにより分画

組織学的な特徴

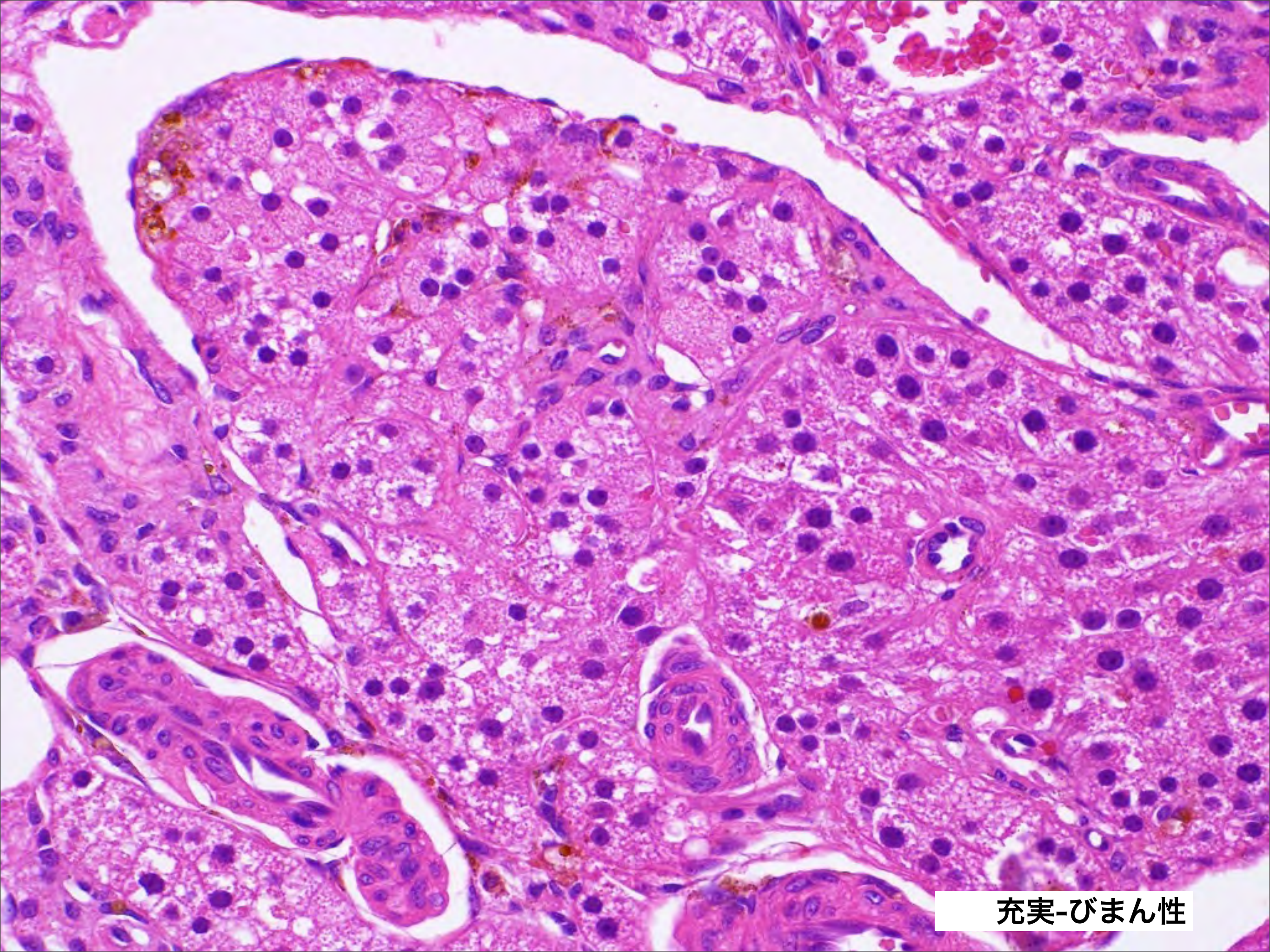
- 一つの腫瘍結節中に異なるパターンが存在する。
- パターンにかかわらず、細胞は多様な形状を示す。
- 多角形、立方形、円柱状の細胞で、細胞質はくすんだ、好酸性、スリガラス様。リポクローム色素を入れる。
- イヌでは、疎から細かい空胞を容れており、脂肪を含んでいる。空胞の程度は、細胞により異なる。
- ラインケ結晶は動物では見られない。
- 核は、小型、円形、クロマチンに富む、一個の核小体を入れている。時に、場所により核の大きさには多様性がある。核分裂像にとぼしい。



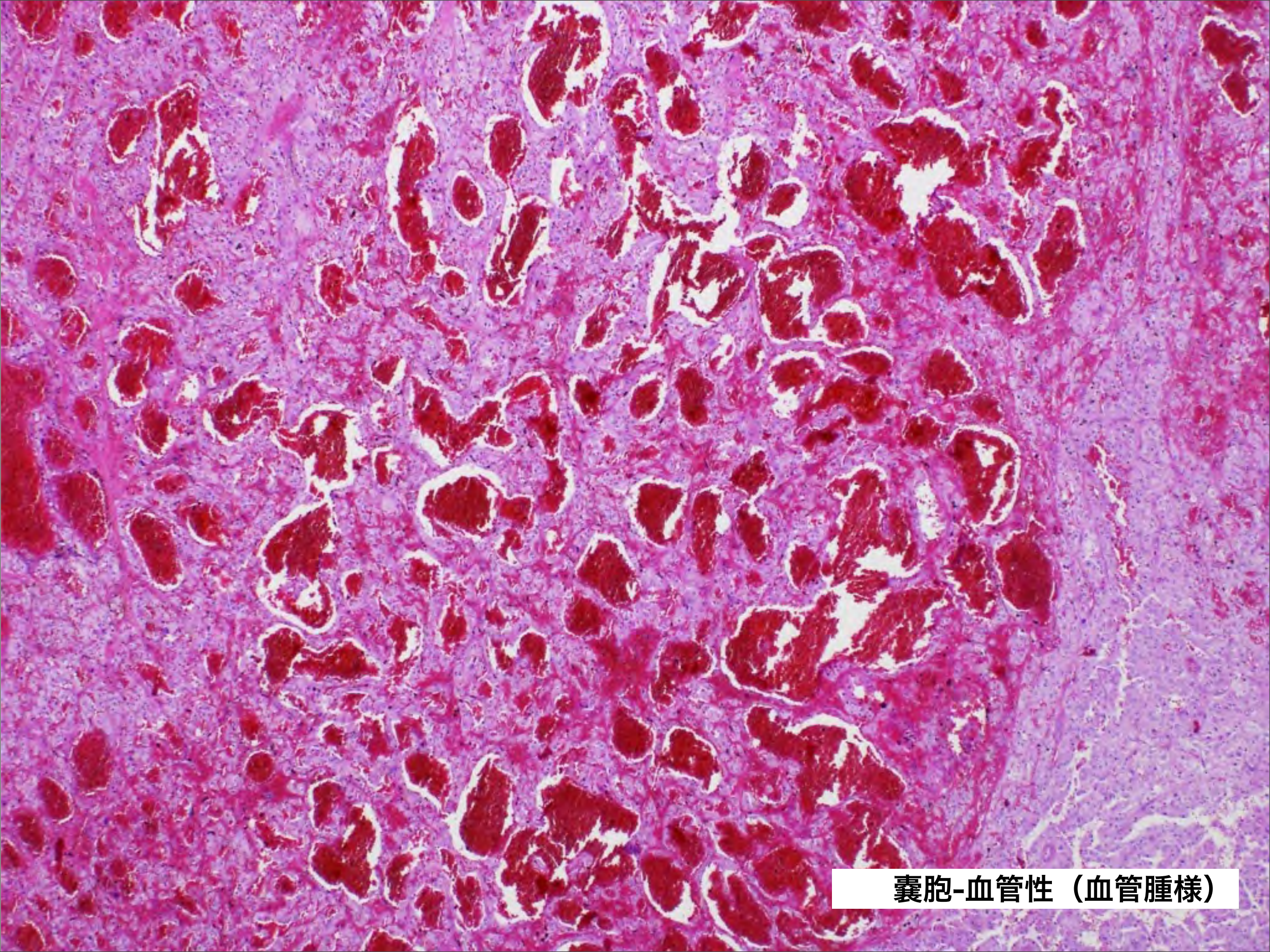
充実-びまん性



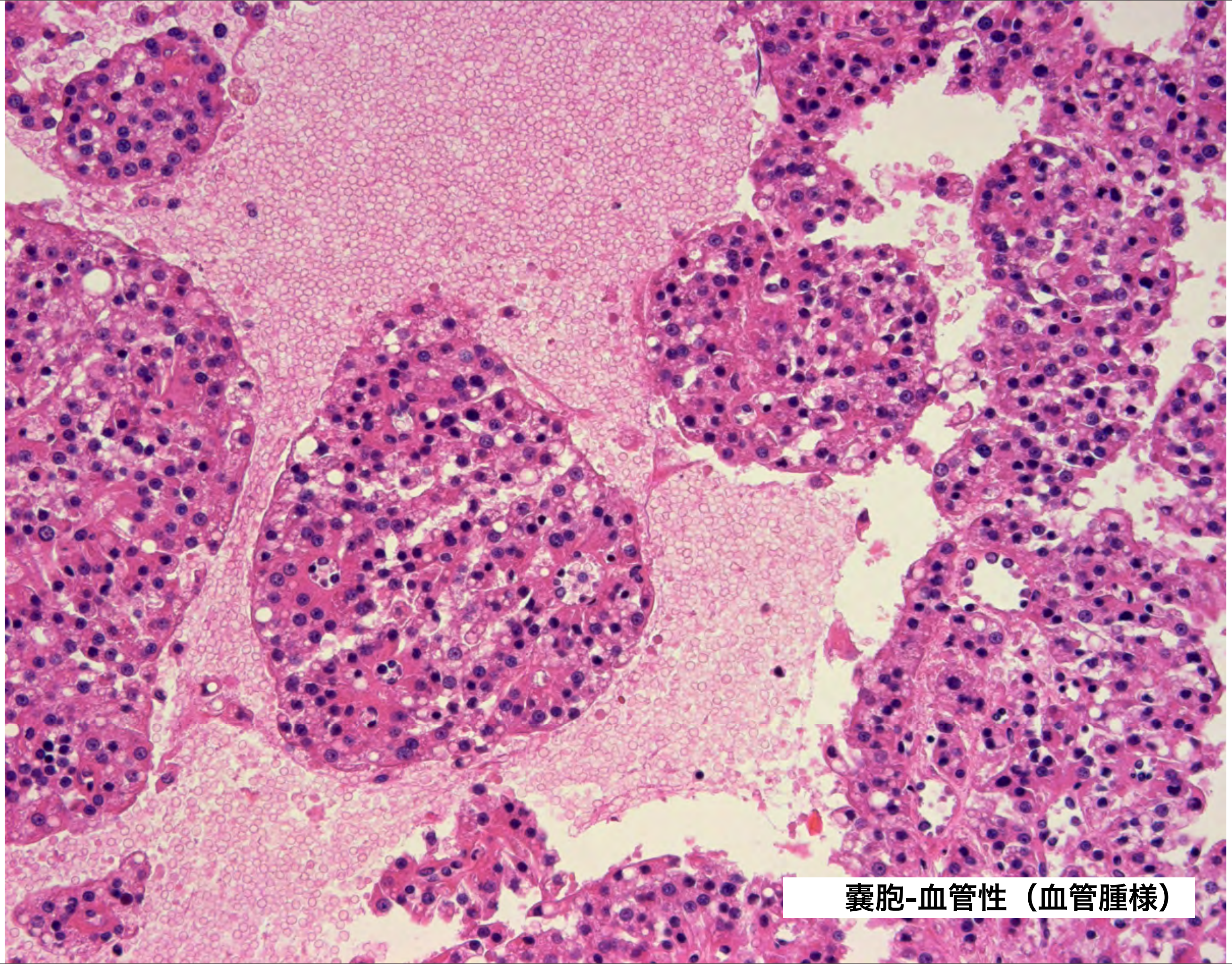
充実-びまん性



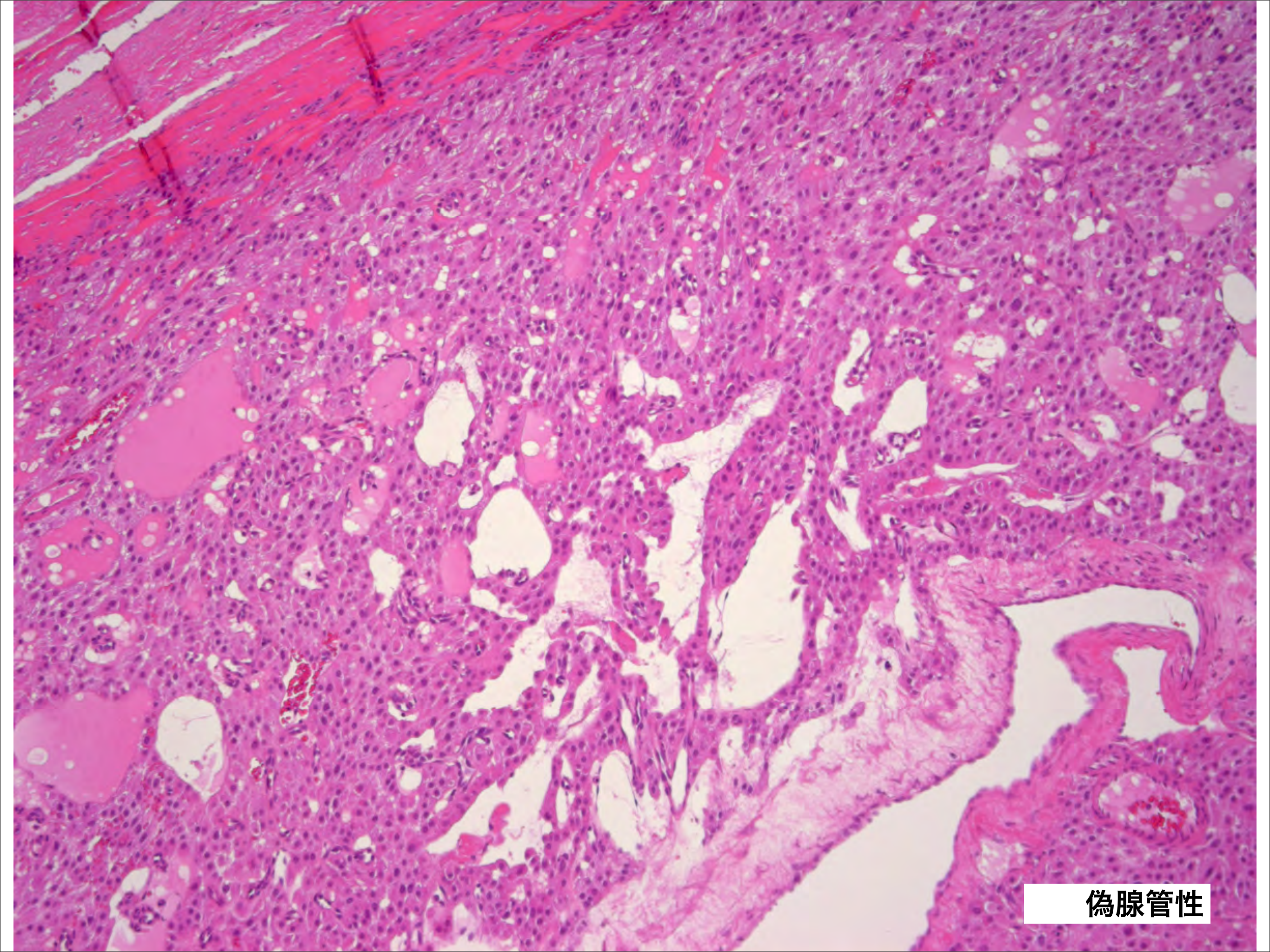
充実-びまん性



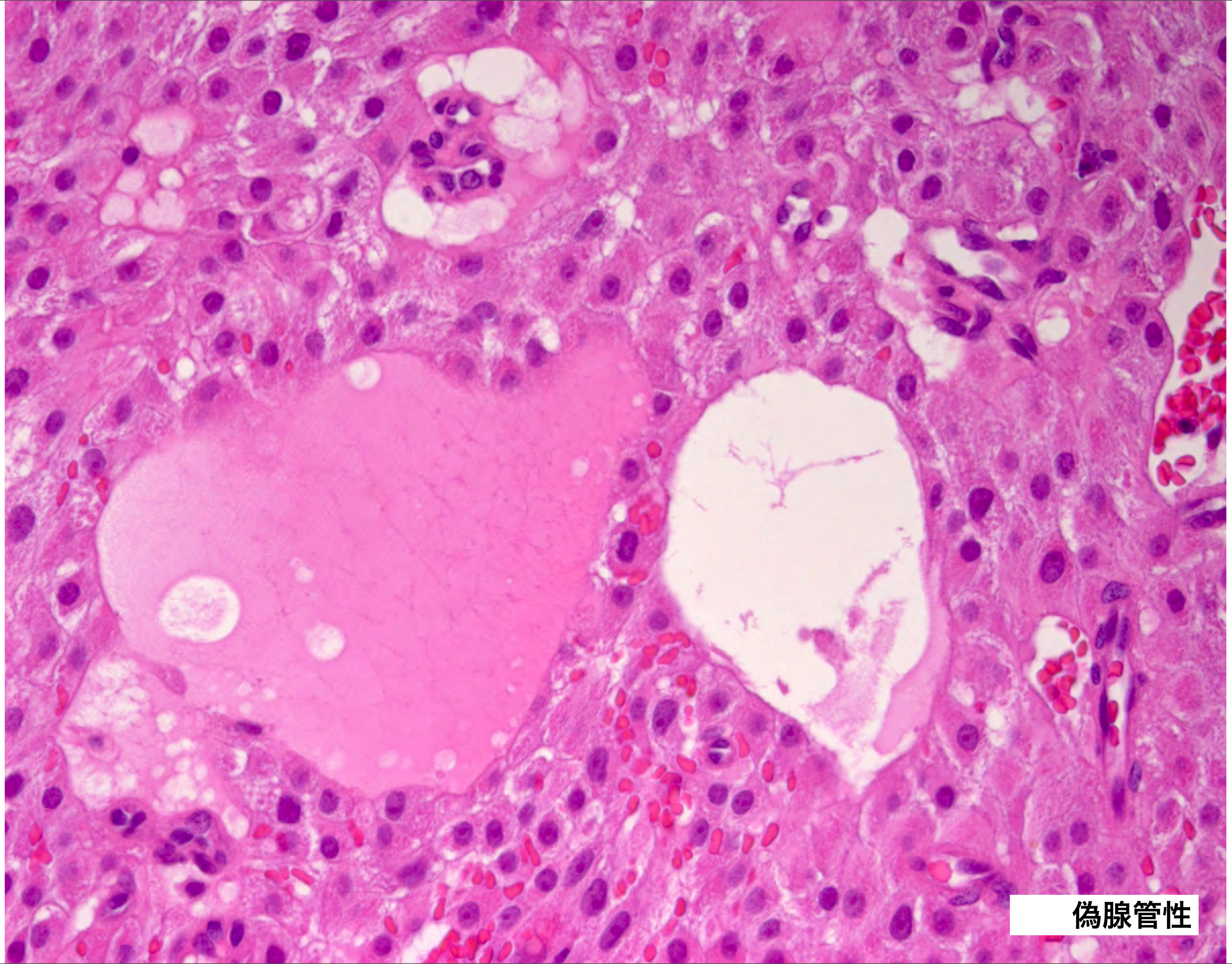
囊胞-血管性 (血管腫様)



嚢胞-血管性（血管腫様）

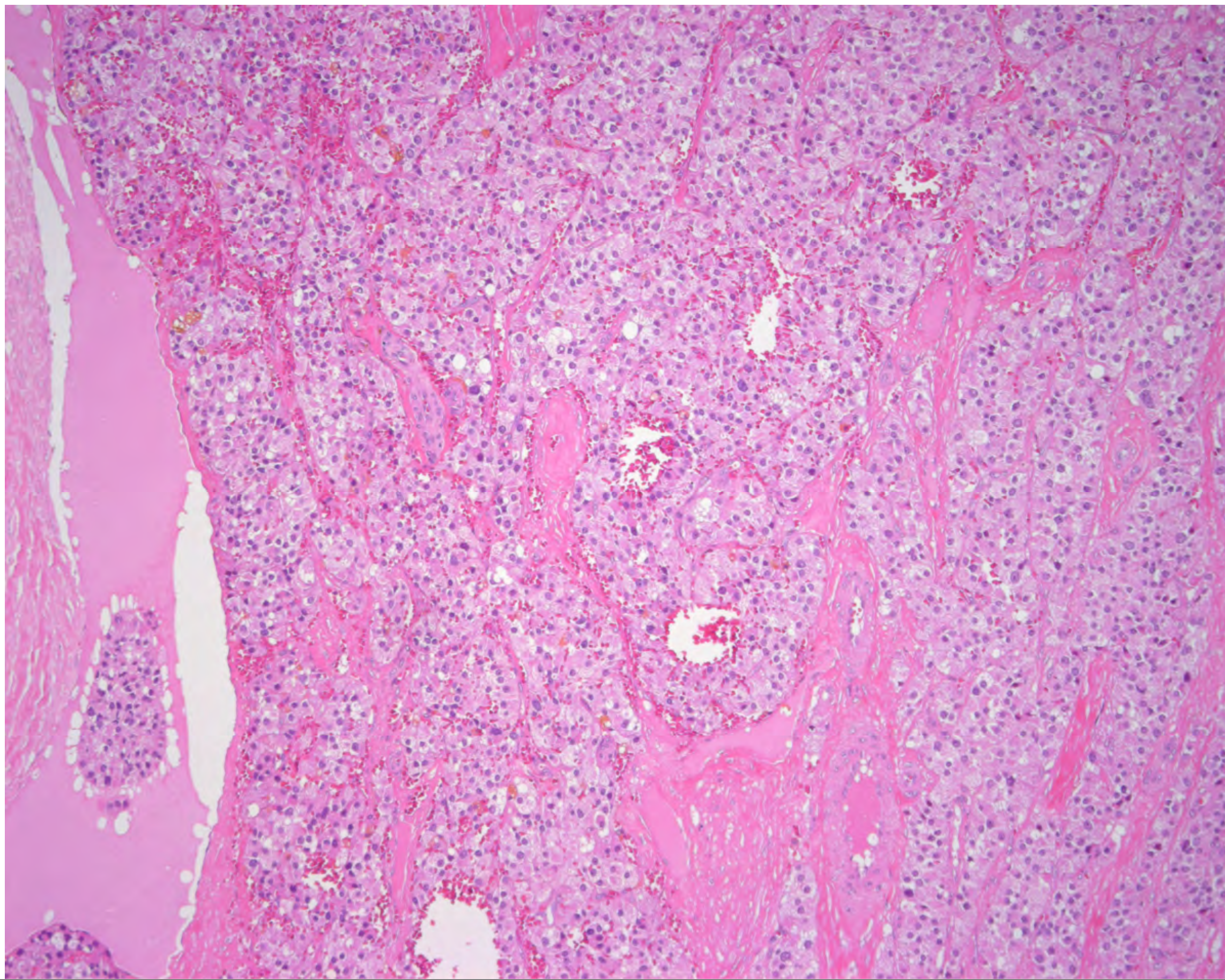


偽腺管性

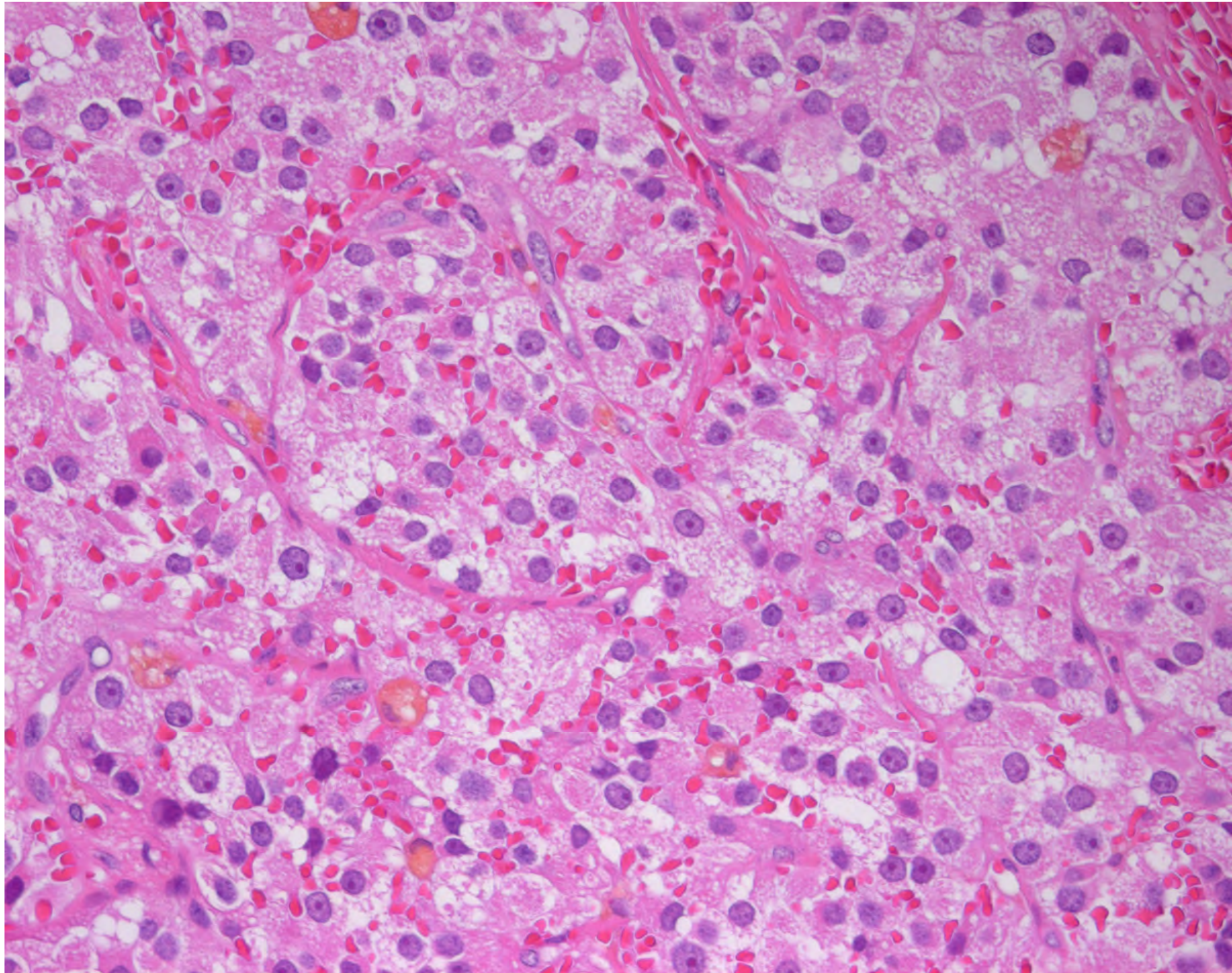


偽腺管性

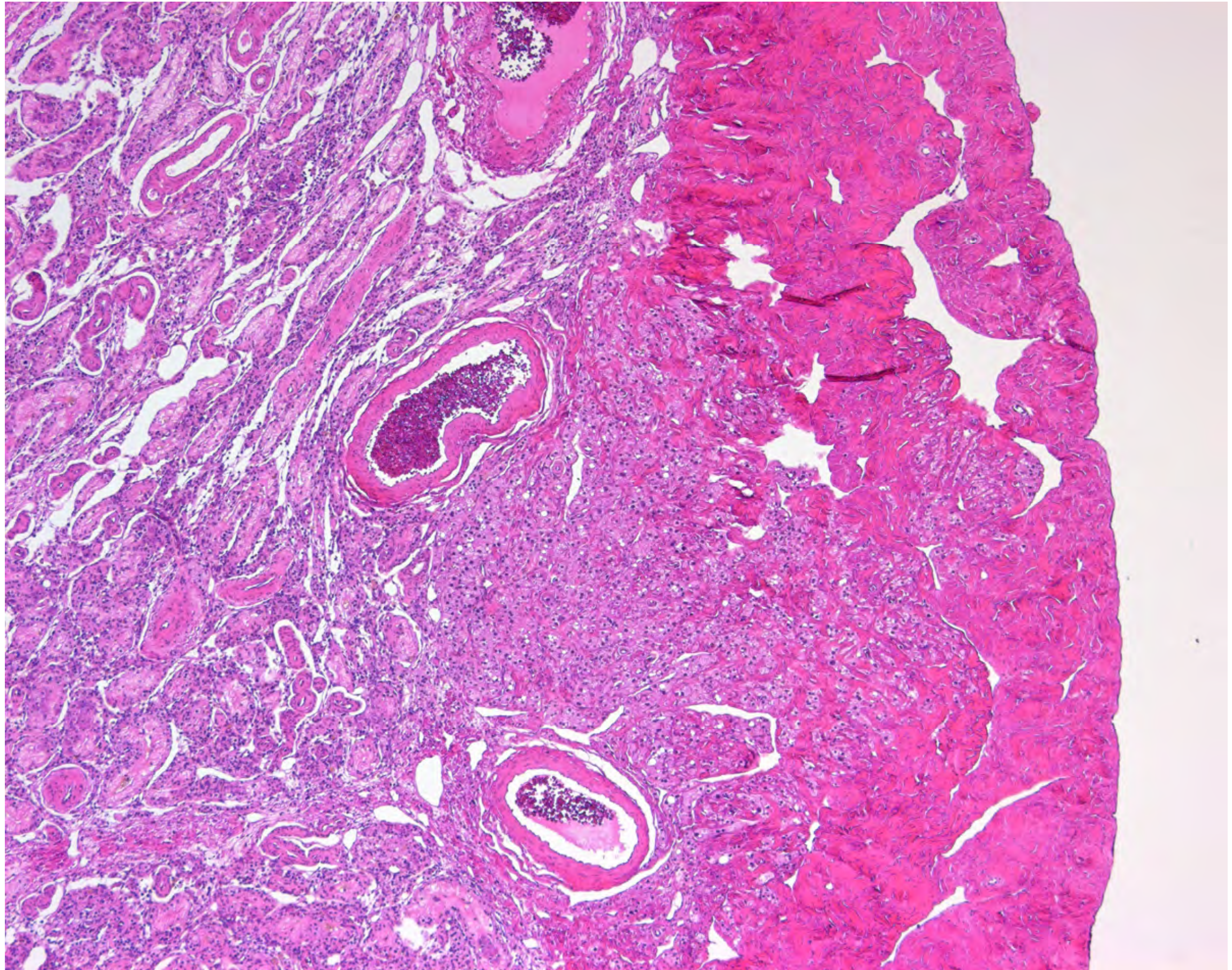
間細胞腫 脈管侵襲



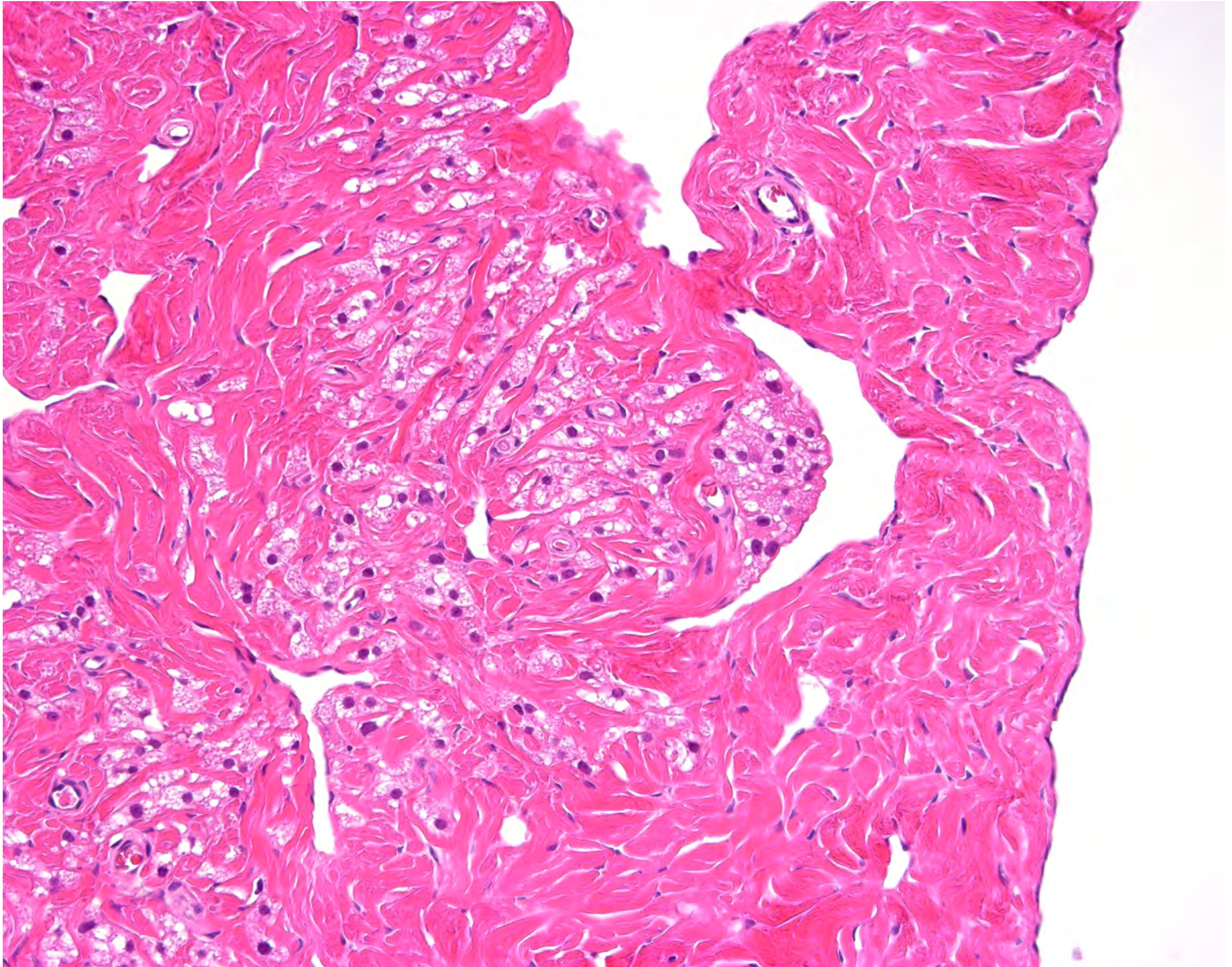
間細胞腫脈管侵襲例の細胞形態



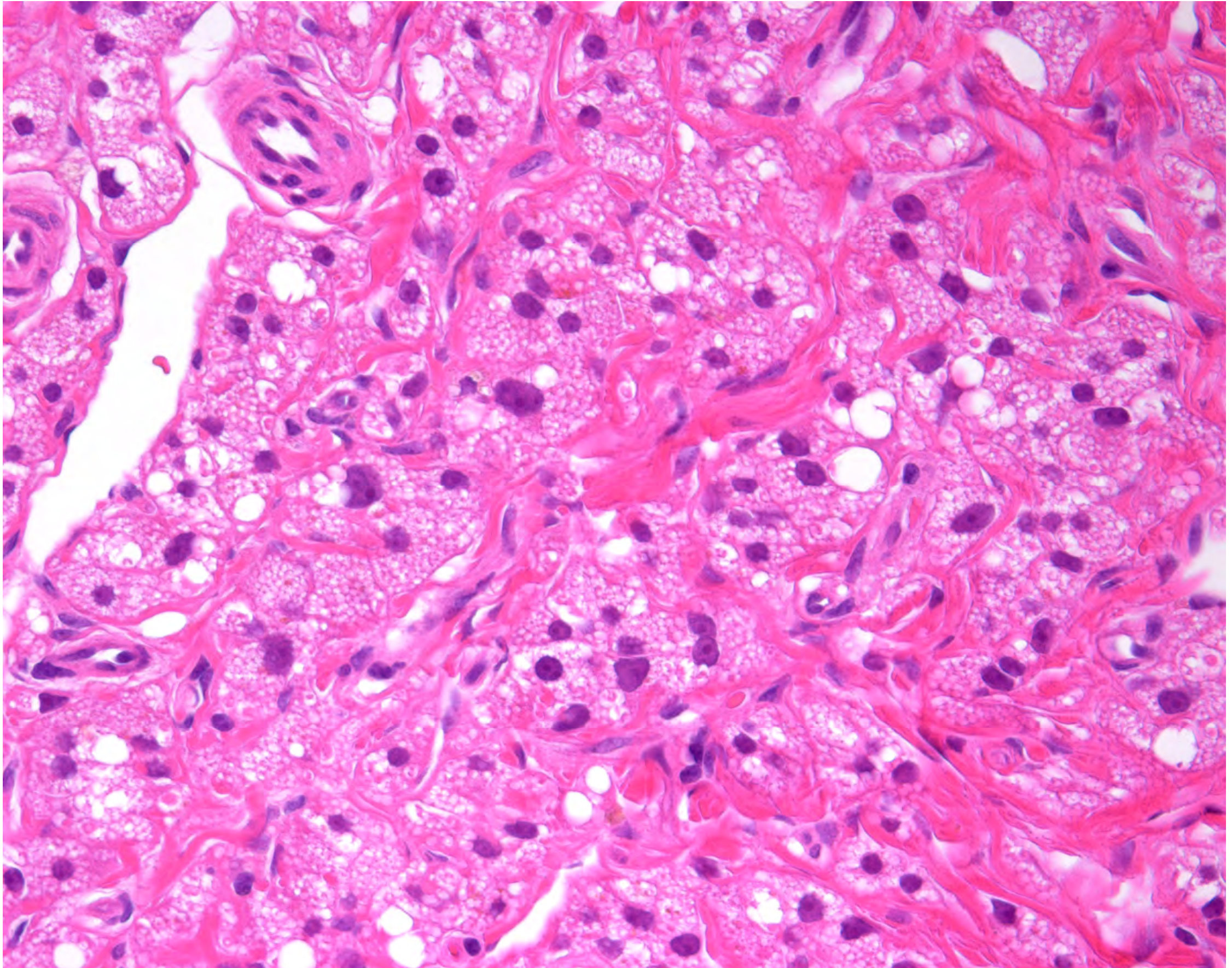
間細胞腫 浸潤？



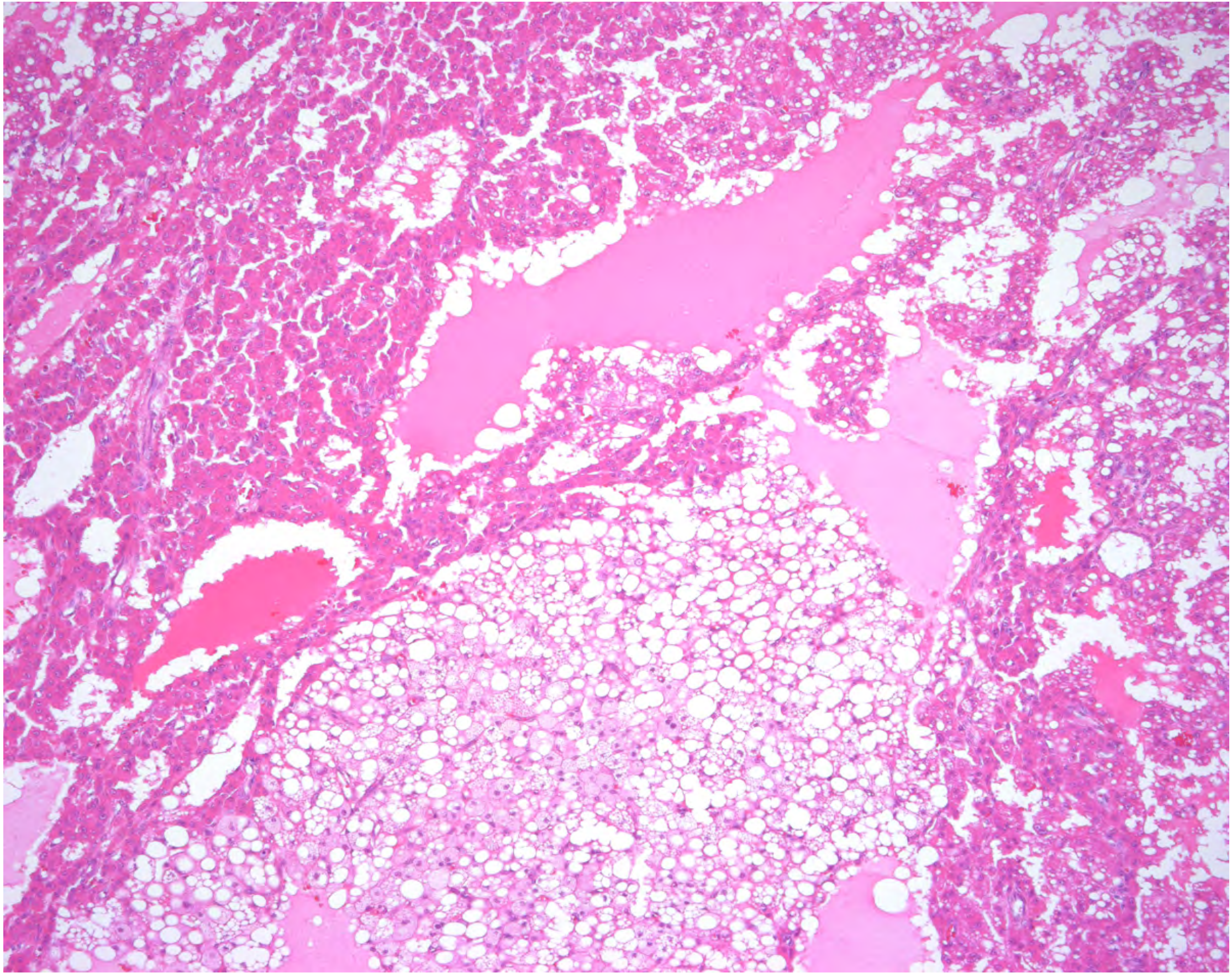
間細胞腫 浸潤？



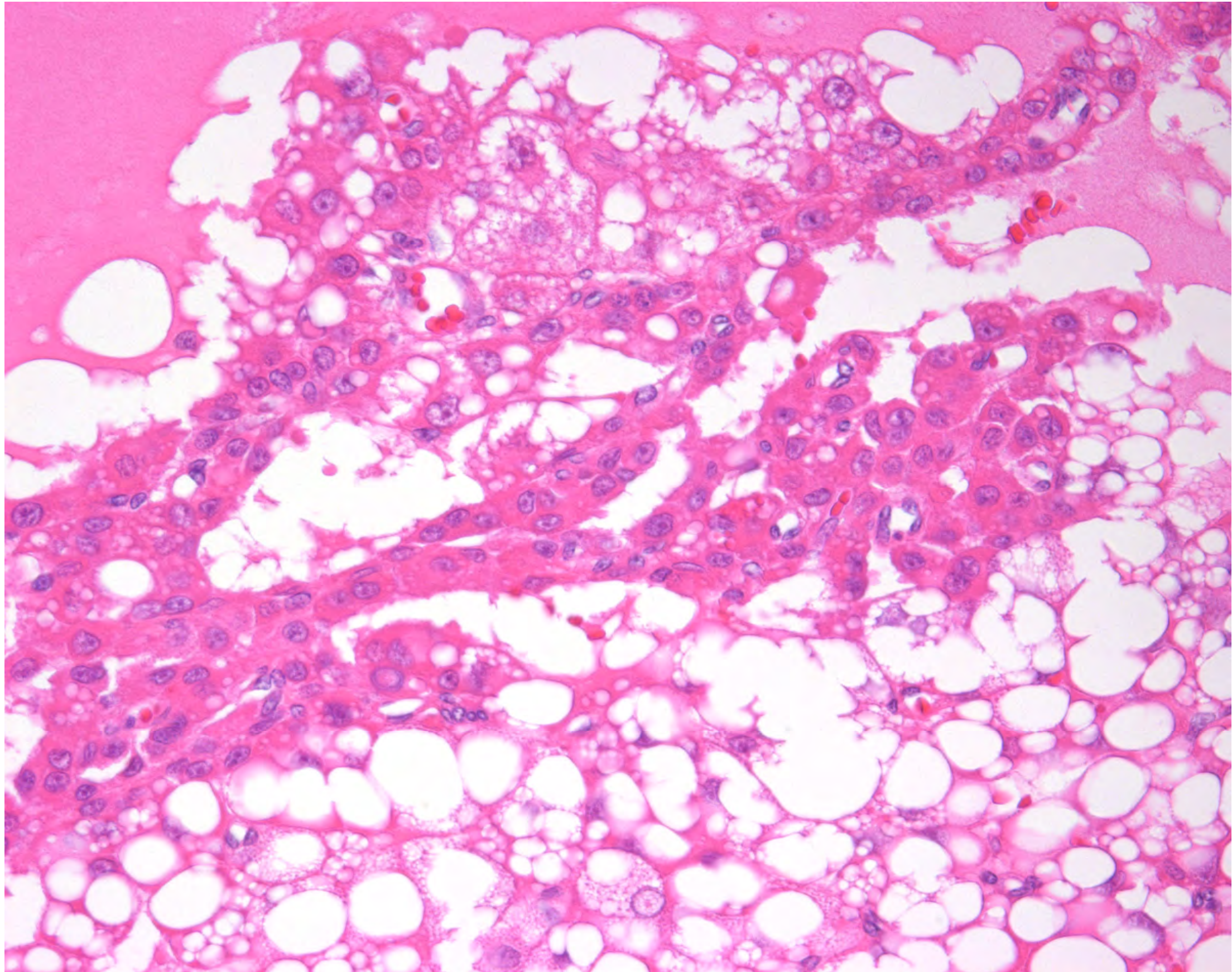
間細胞腫浸潤？の細胞形態



ネコの間細胞腫



ネコの間細胞腫



セルトリ細胞腫

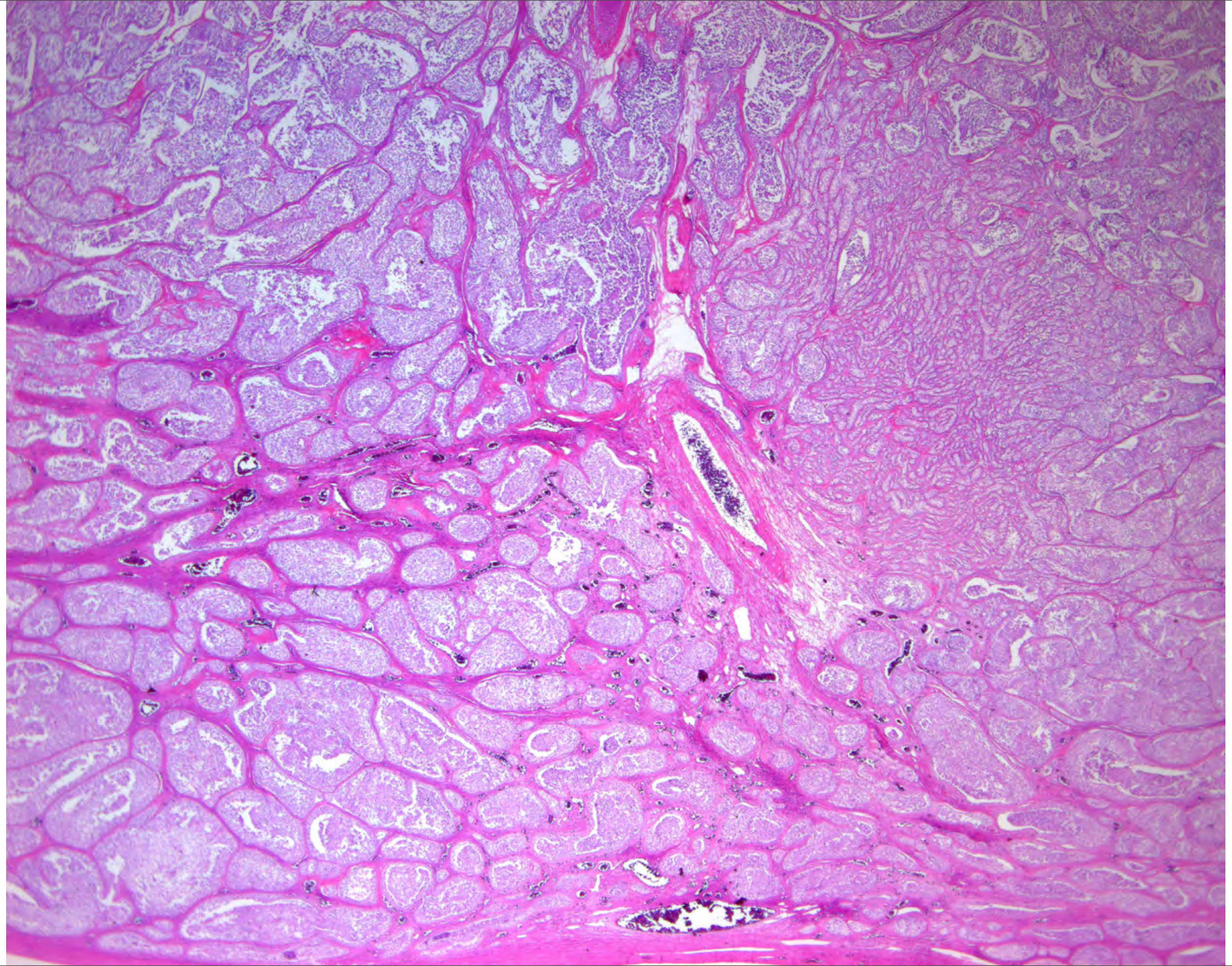
- 陰睾により、腫瘍の発生率が上昇。
- イヌでは、エストロゲンを産生、1/3で高エストロゲンによる臨床症状を呈する

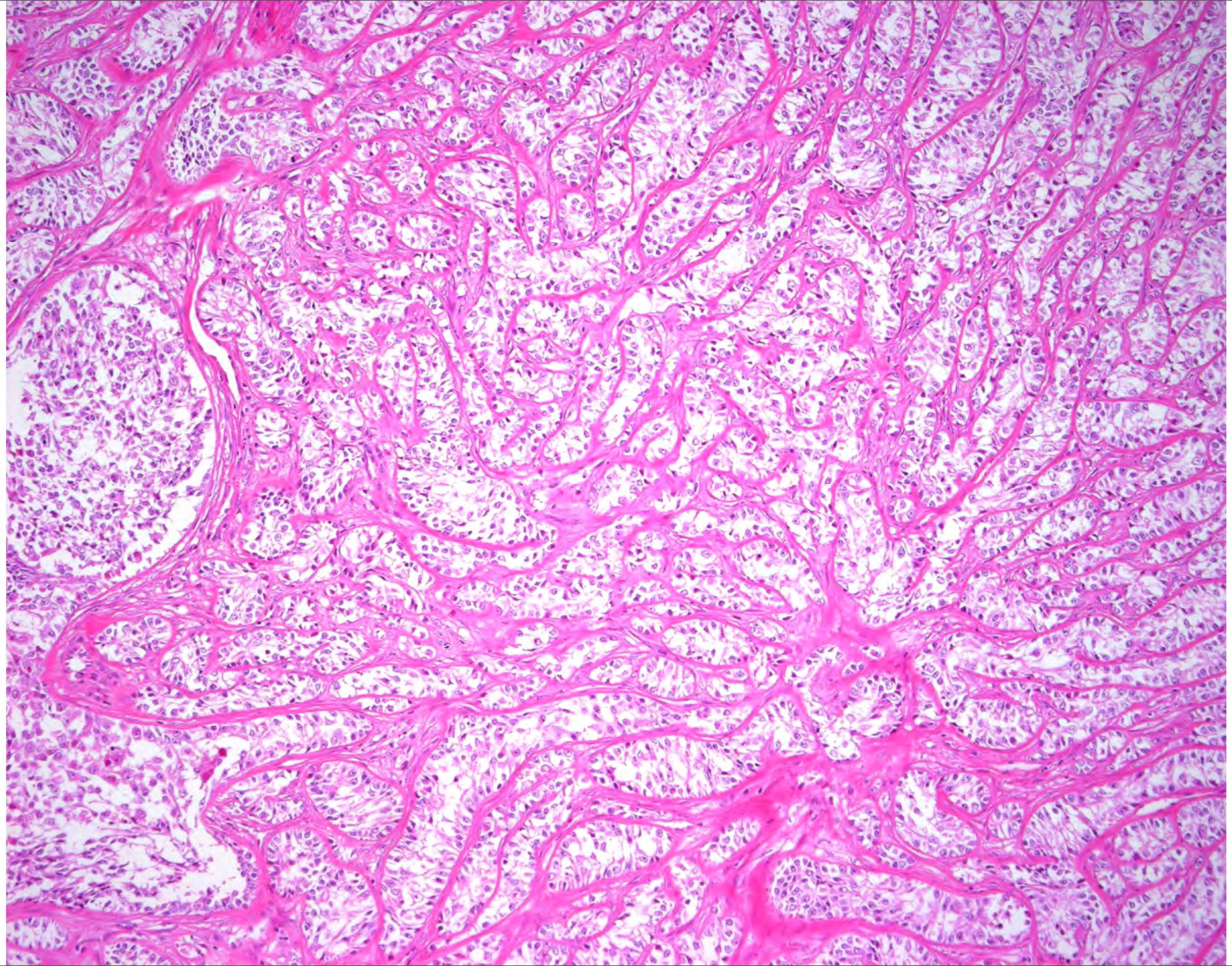
精巣の萎縮、脱毛、皮脂腺の萎縮、性欲の減退、前立腺の扁平上皮化生

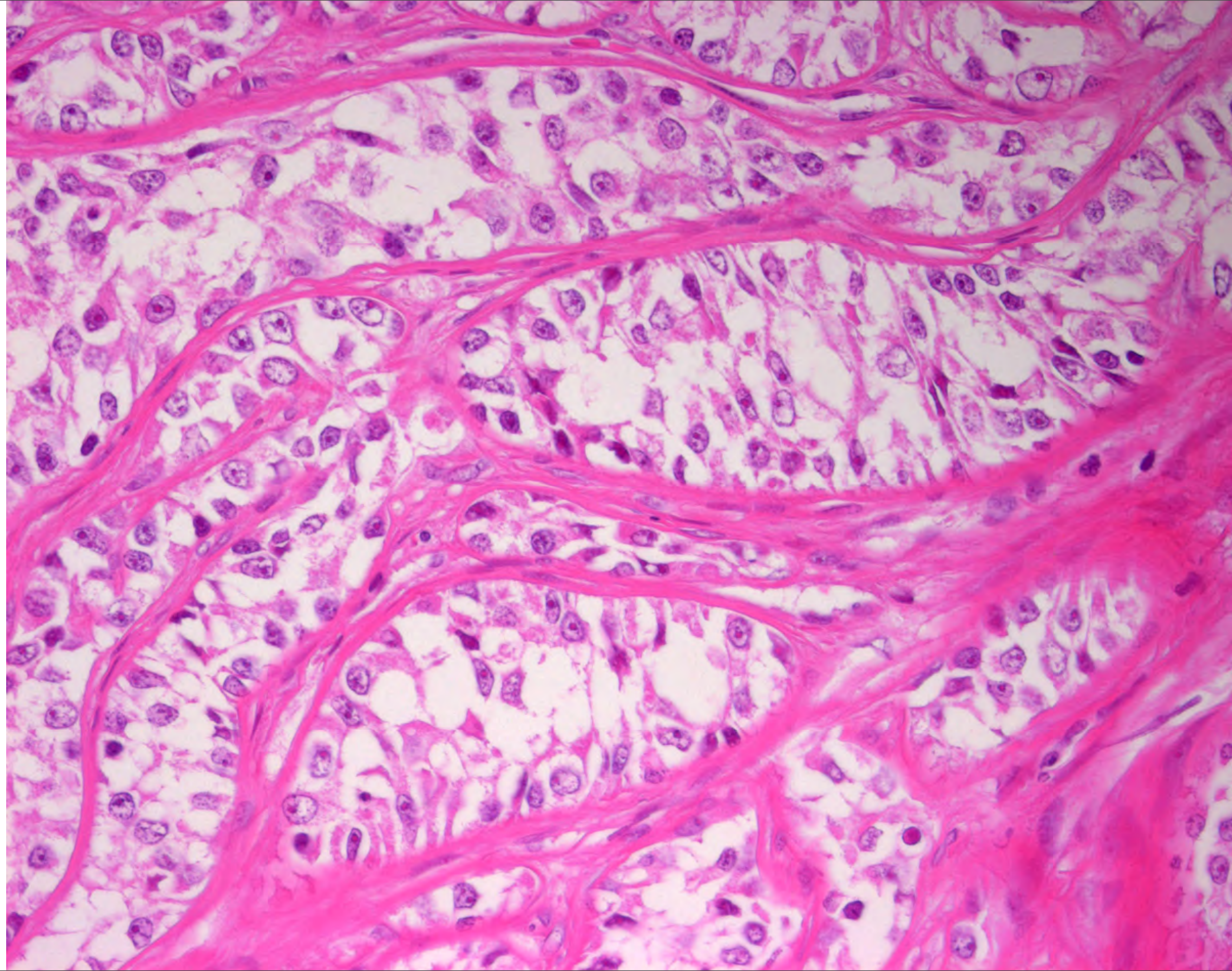
- 肉眼的に、硬く、灰色から白色。割を入れた際に少し盛り上がる。外表面は、きらきらとして平滑または結節状。
- 多くのセルトリ細胞腫が萎縮精巣に発生または精巣の萎縮を引き起こす

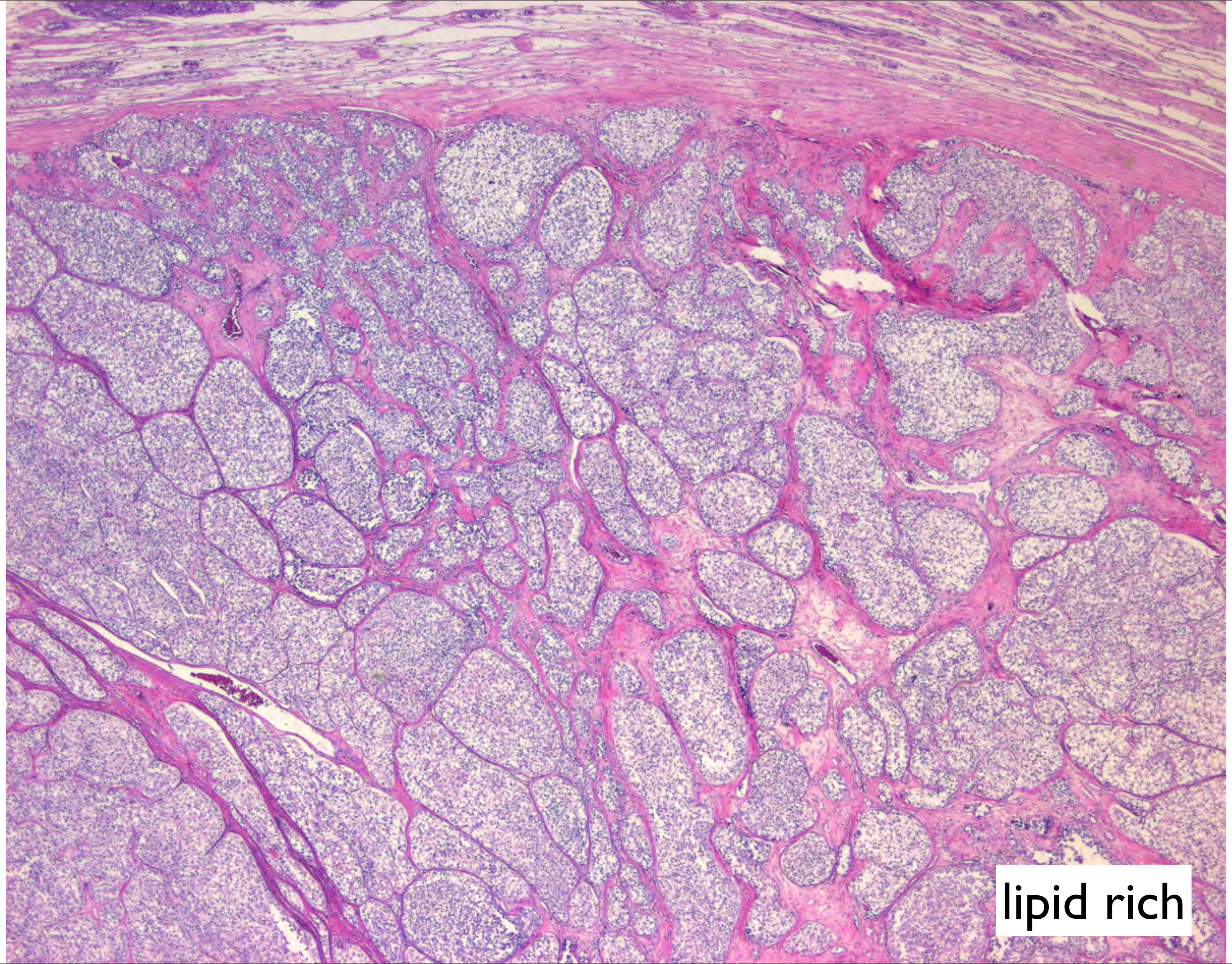
組織学的特徴

- 腫瘍を細分画するように、厚い白色の結合組織により分葉状となる
- 時に、液体を入れた嚢胞が形成
- 正常セルトリ細胞に類似し、背の高い細胞からなる
- 腫瘍の多くは、腺管を形成し、腺管基底膜に垂直に配列
- 細胞境界は不明瞭で、核は卵円形から紡錘形。核分裂像には乏しい
- 細胞質内に大型空胞を容れることもある
- 悪性化した腫瘍は、腺管構造が消失し瀰漫性に増殖

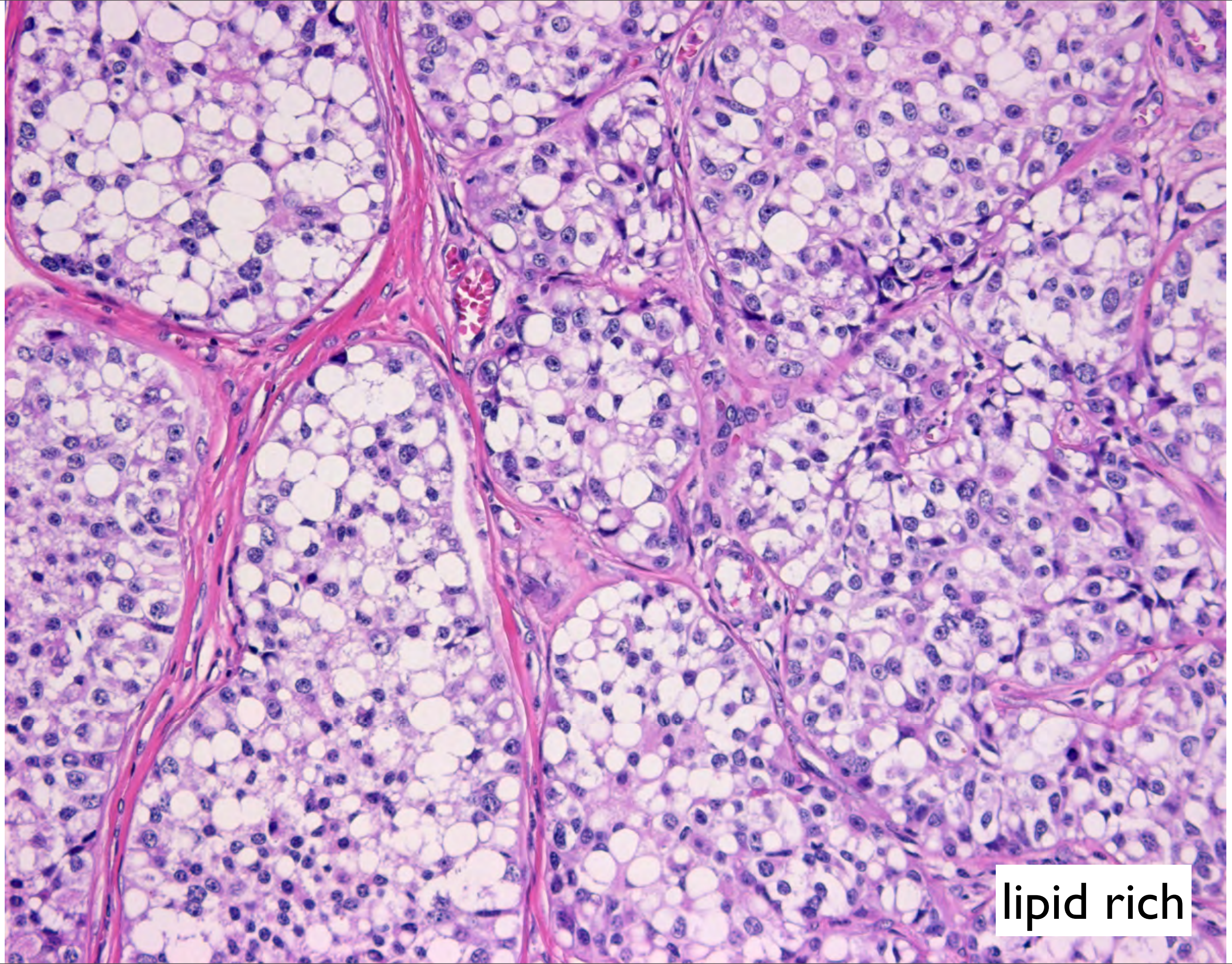






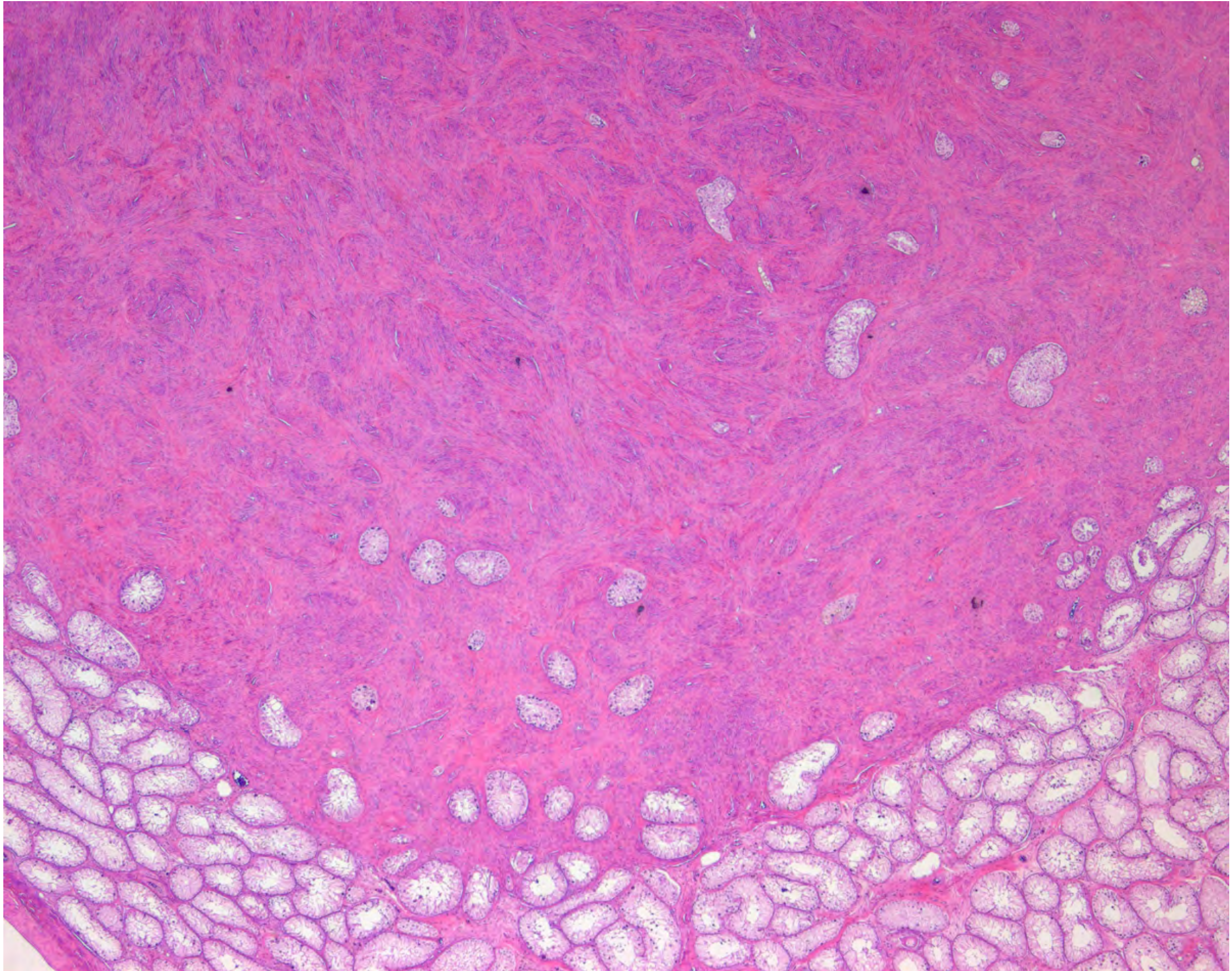


lipid rich

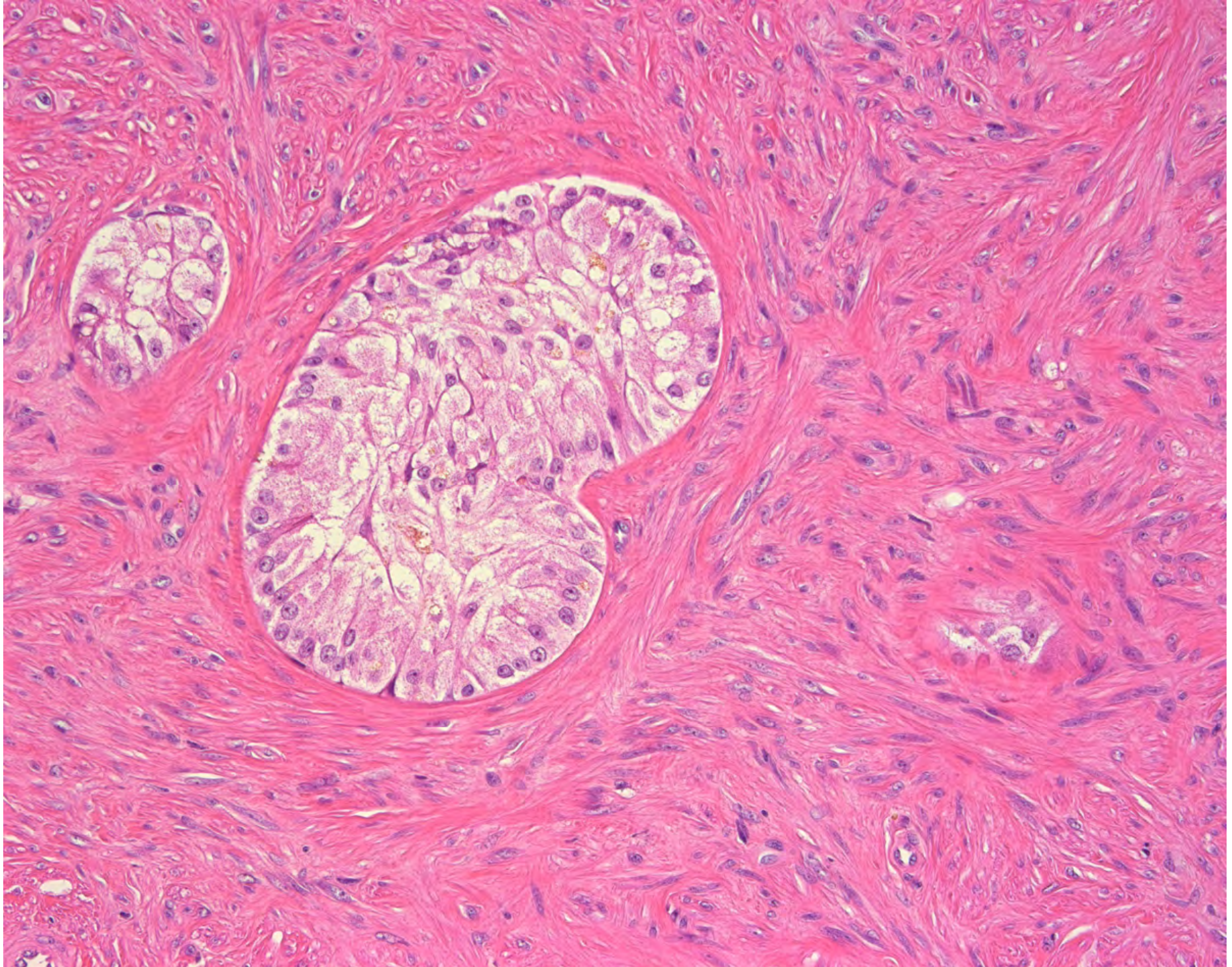


lipid rich

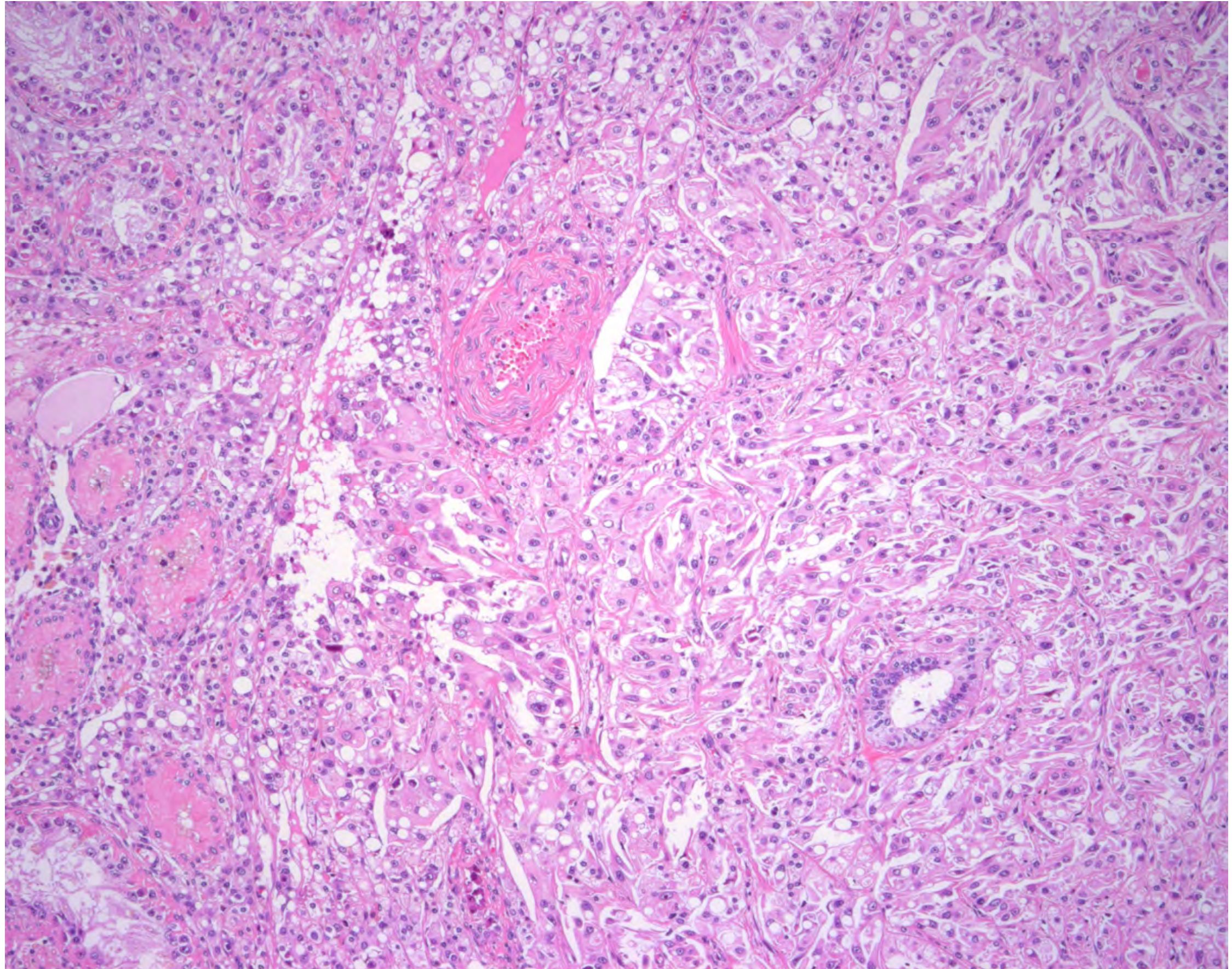
硬化が強い



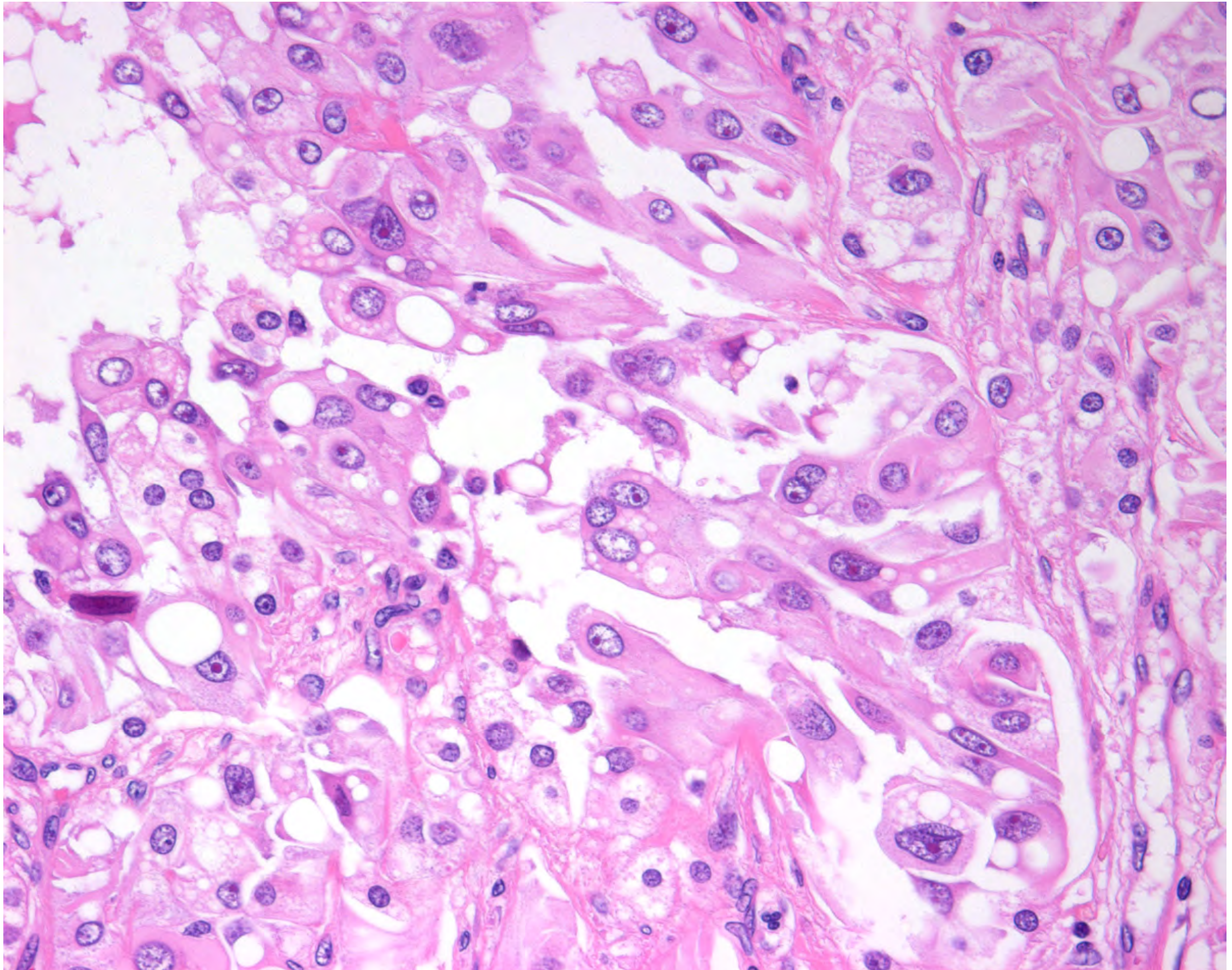
硬化が強い



セルトリ細胞腫細胞異型

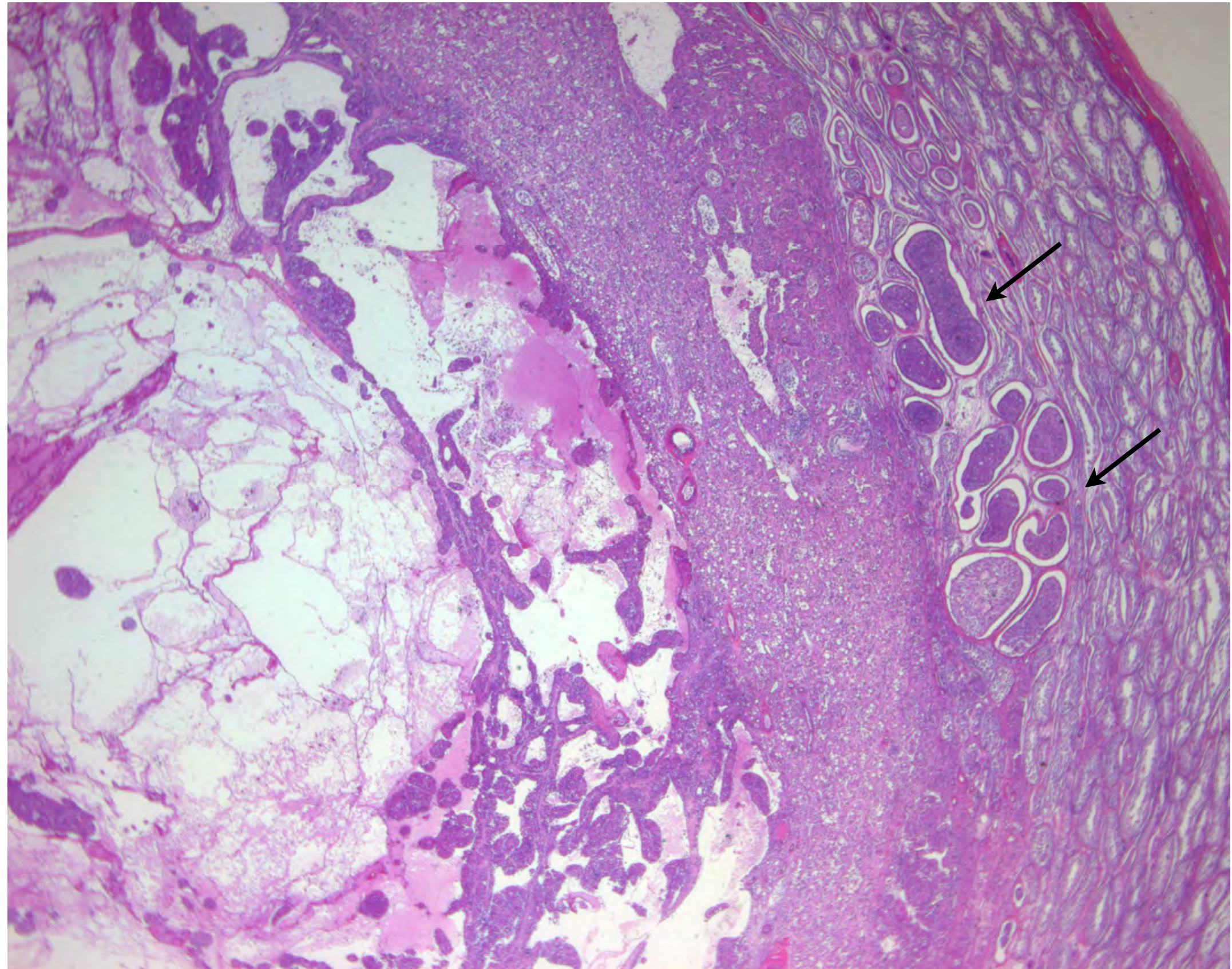


セルトリ細胞腫細胞異型



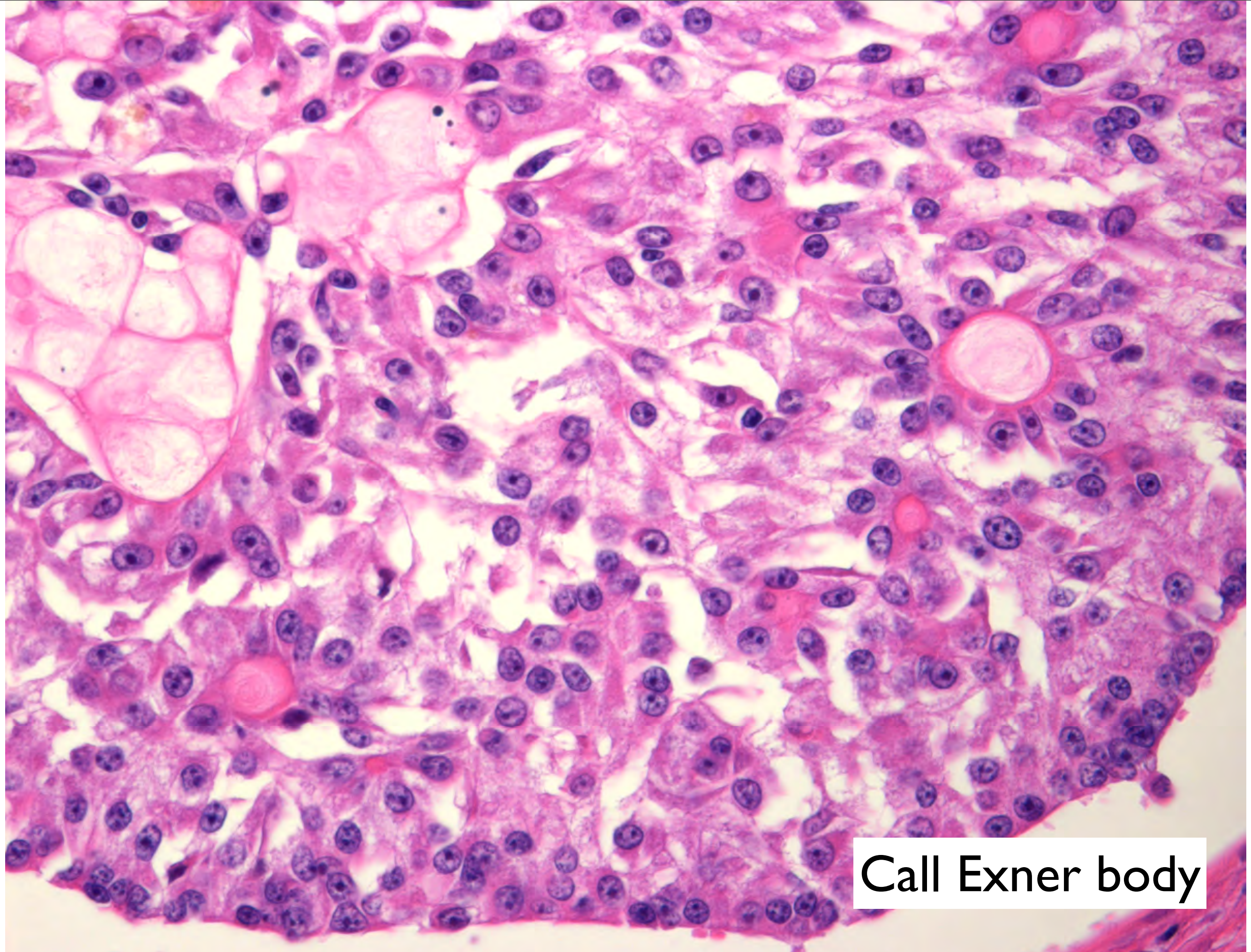
その他の性索間質系腫瘍

セルトリ細胞腫or顆粒膜細胞腫





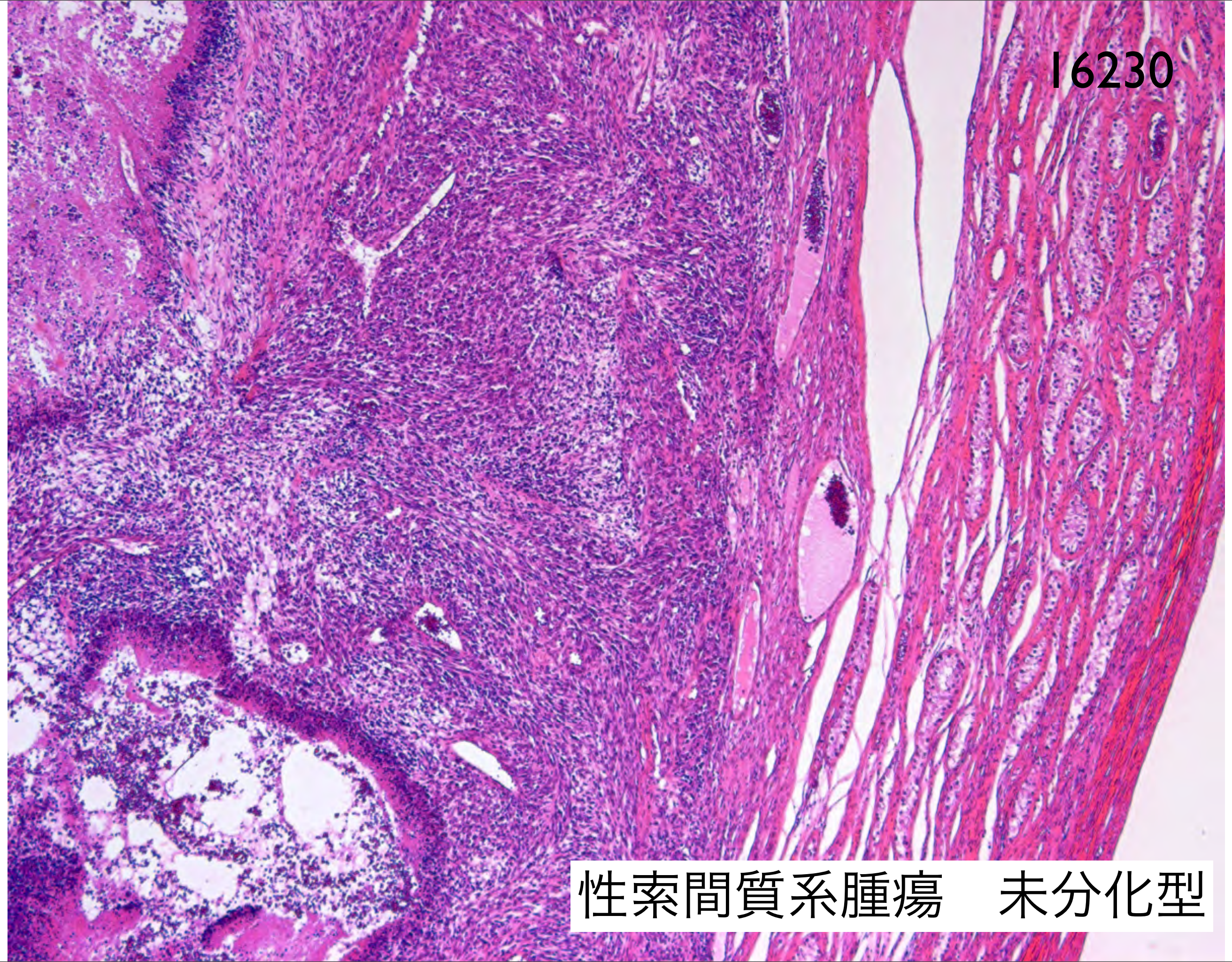
Call Exner body



Call Exner body

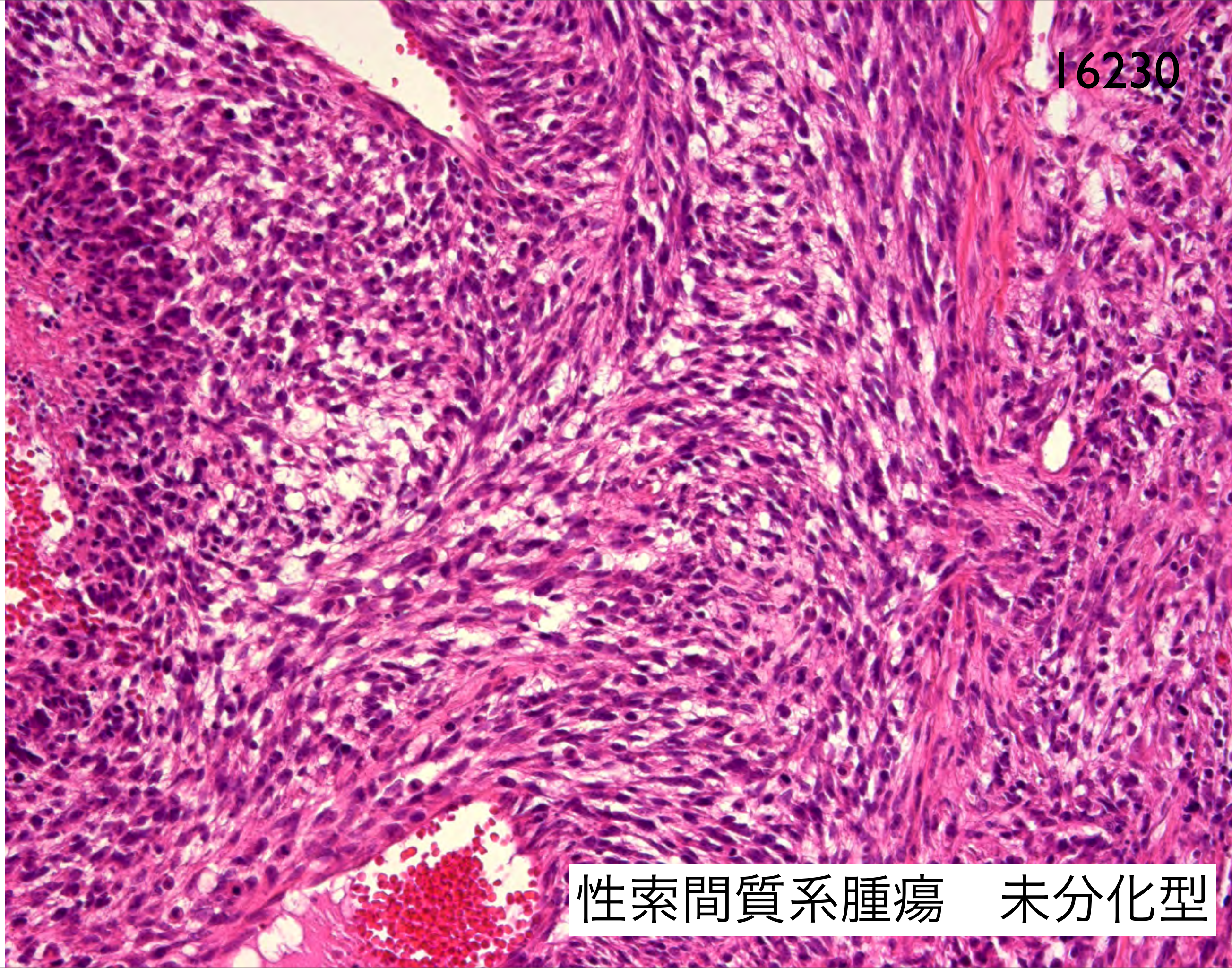
I6230

性索間質系腫瘍 未分化型



I6230

性索間質系腫瘤 未分化型



胚細胞腫瘍

- 精上皮腫は体細胞分化前の胚細胞から腫瘍
- 体細胞への分化の後に発生する腫瘍は奇形腫、胎児性癌、絨毛癌
- イヌではほとんどが精上皮腫

精上皮腫

- イヌで非常に多い腫瘍
- 老齢動物に多く、イヌでは陰睾により発生が増加
- 分葉状あるいは結節状で周囲の精巢実質を圧排する。
- 硬い、灰白色時に壊死や出血を伴う
- 悪性の組織像にもかかわらず、イヌでの転移は数パーセントにとどまる
- 悪性度の判定は、組織学的には不可能である。

組織型

管内性

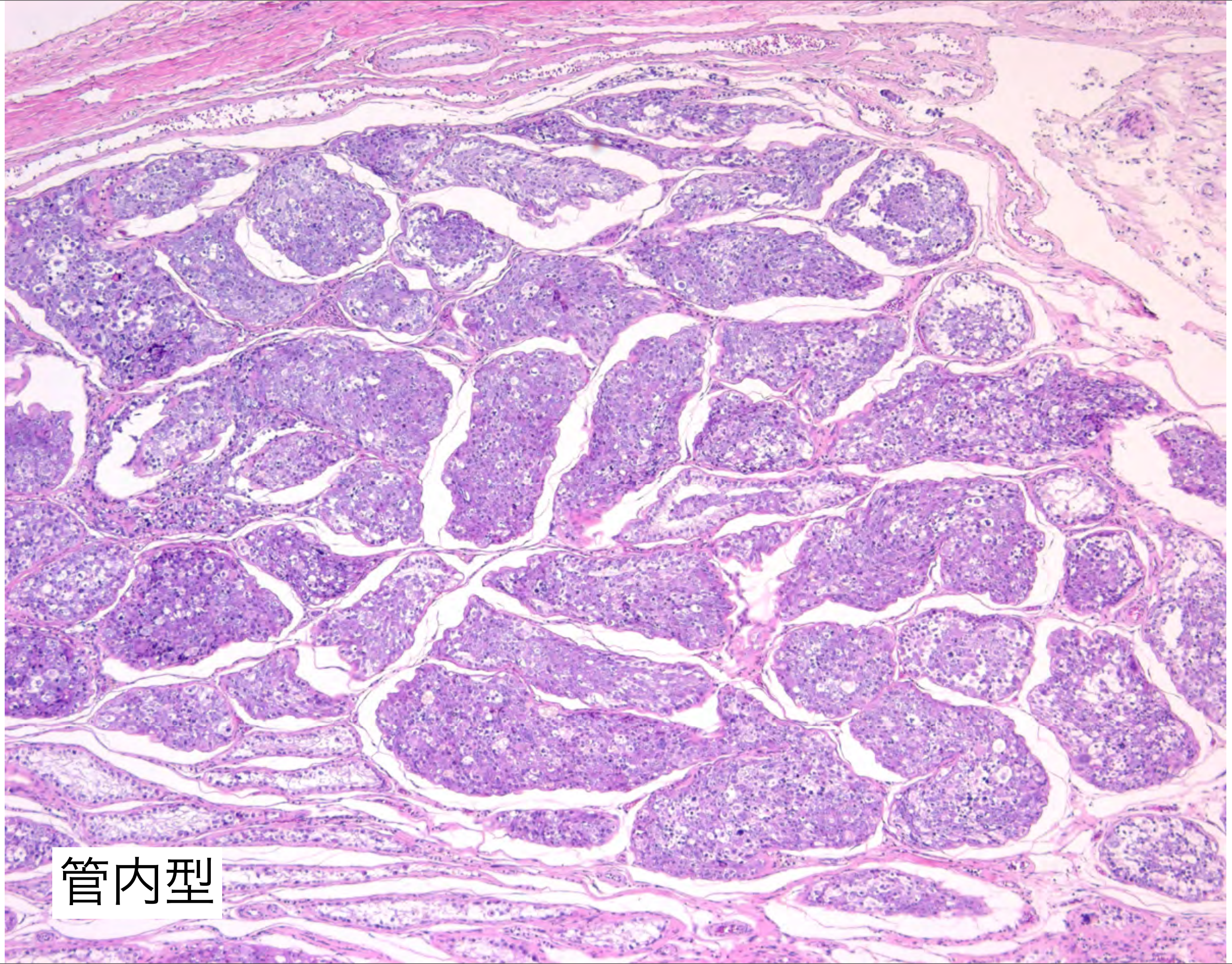
- 萎縮した精細管が管内を埋め尽くすように増殖する大型細胞により置換
- しばしば多発性となり、老齢犬に多い
- 肉眼的に明かな腫瘍性病変を検出できないことがある

びまん性

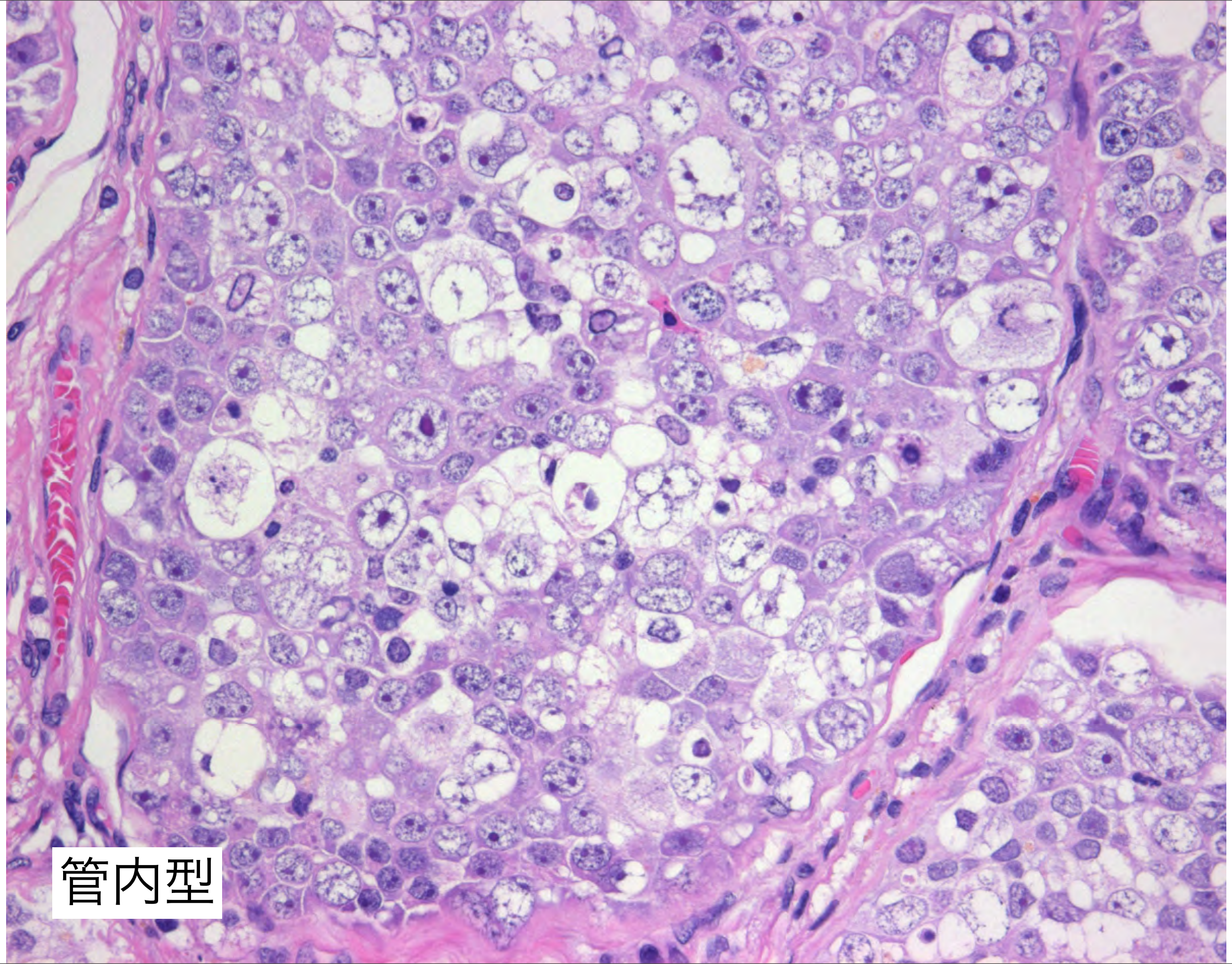
- 腺管から周囲組織に浸潤することにより形成
- シート状、索状、分葉状の配列
- マクロファージの星空構造がしばしばみとめられる

組織学的特徴

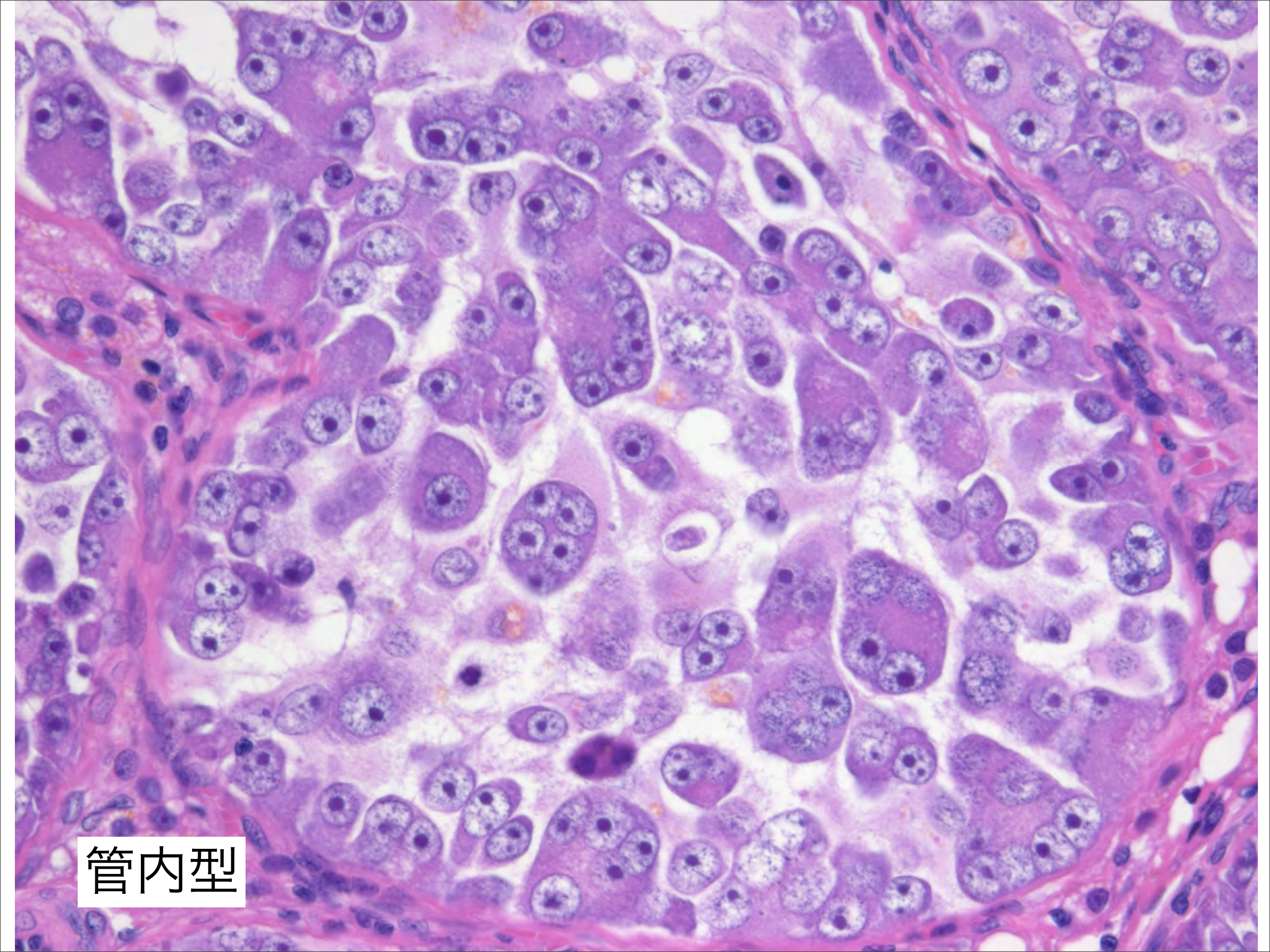
- 大型、円形、卵円形、多角形で乏しい細胞質
- 核は大型で、クロマチンに富み、明瞭な大型核小体
- 多核巨細胞は頻繁
- 核分裂像も頻繁
- リンパ球が浸潤
- 不明瞭な間質により分画



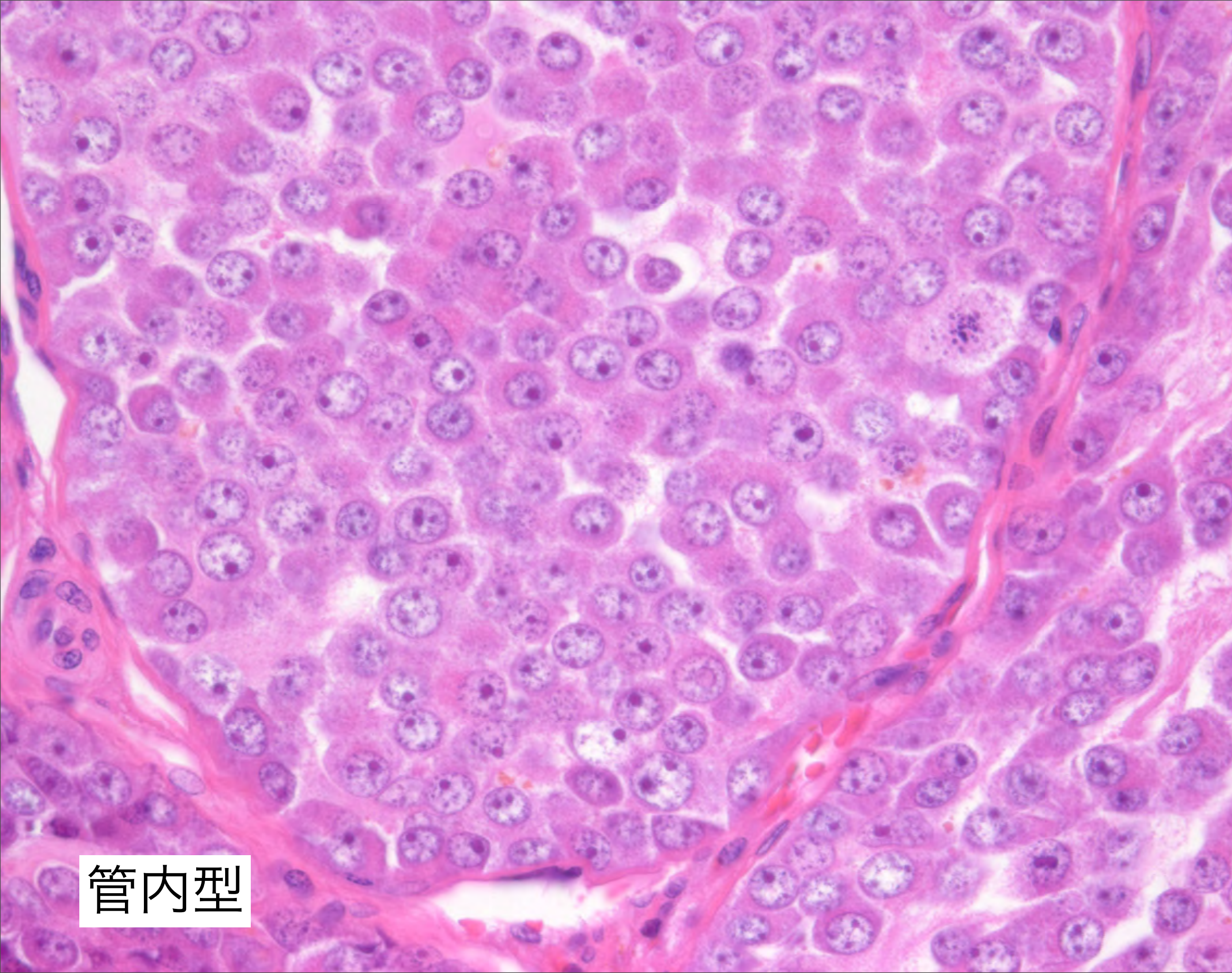
管内型



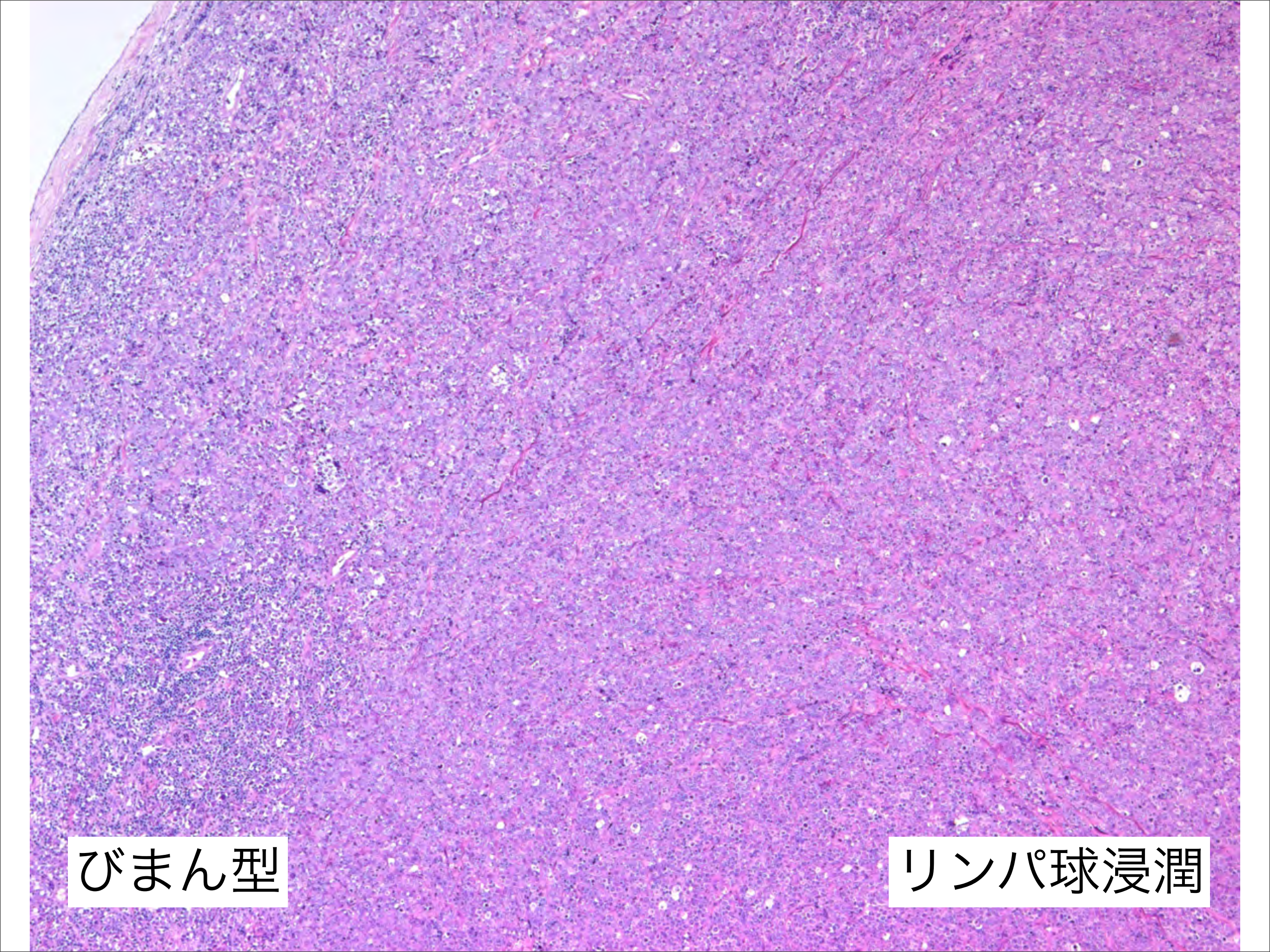
管内型



管内型

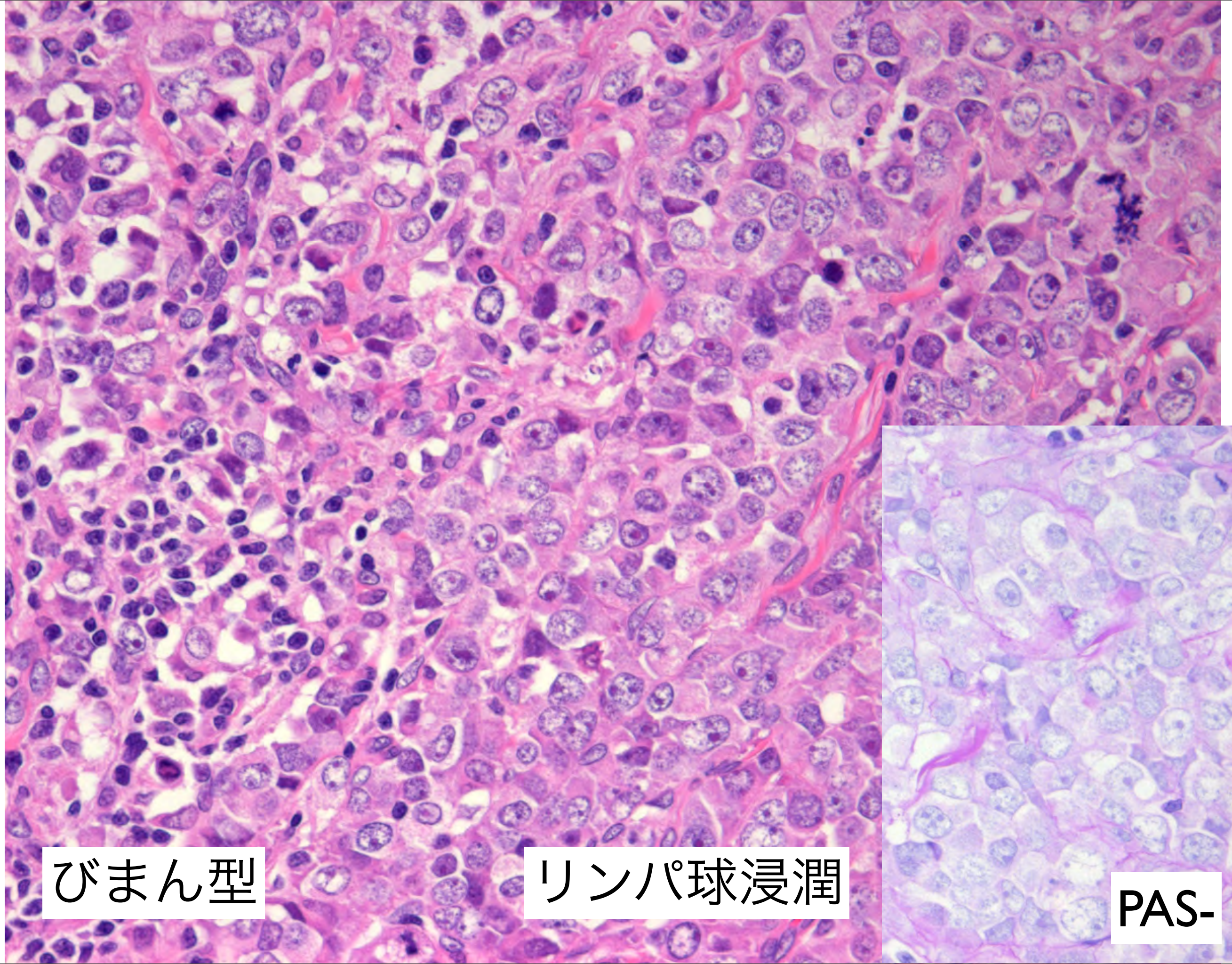


管内型



びまん型

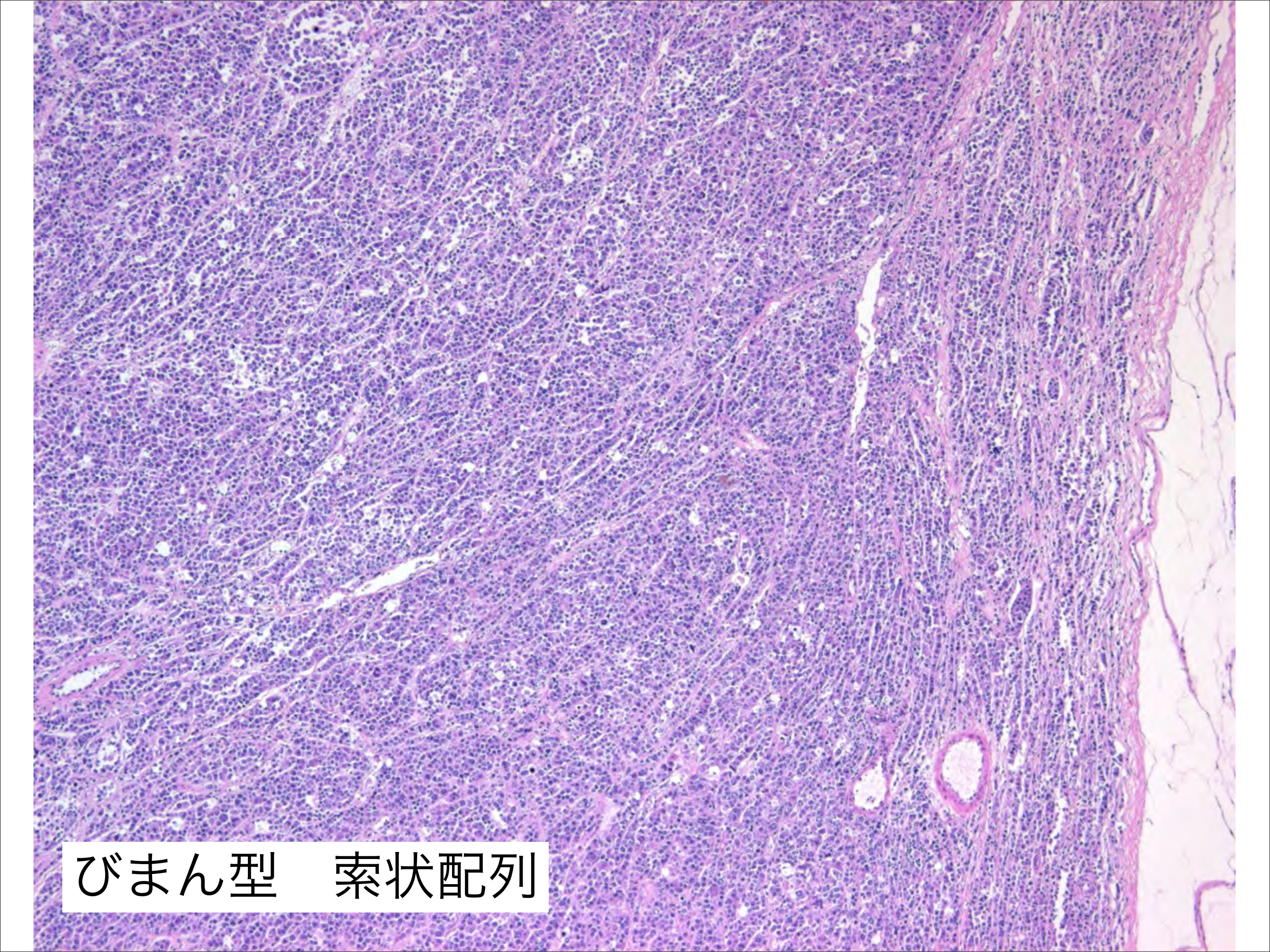
リンパ球浸潤



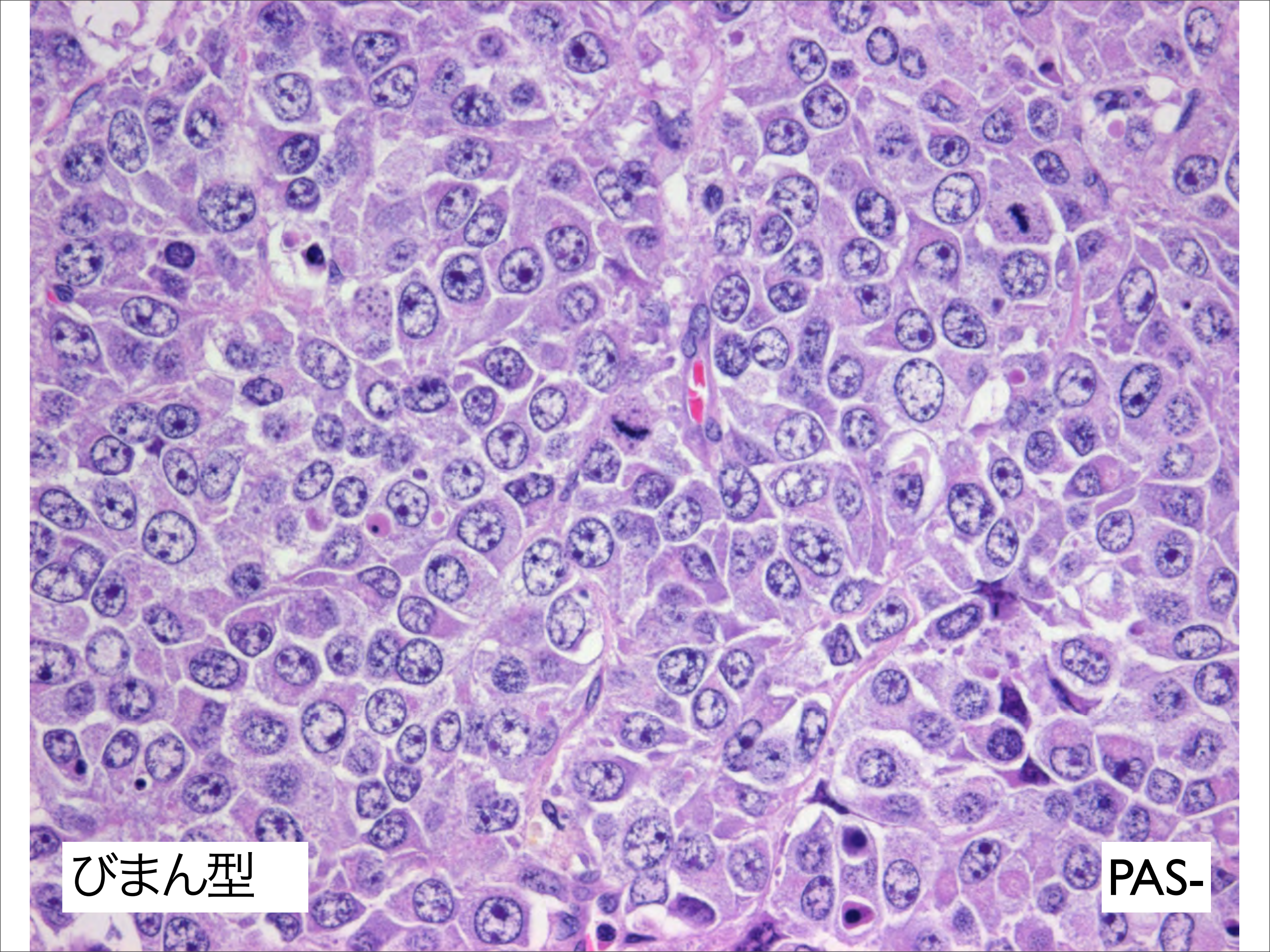
びまん型

リンパ球浸潤

PAS-



びまん型 索状配列

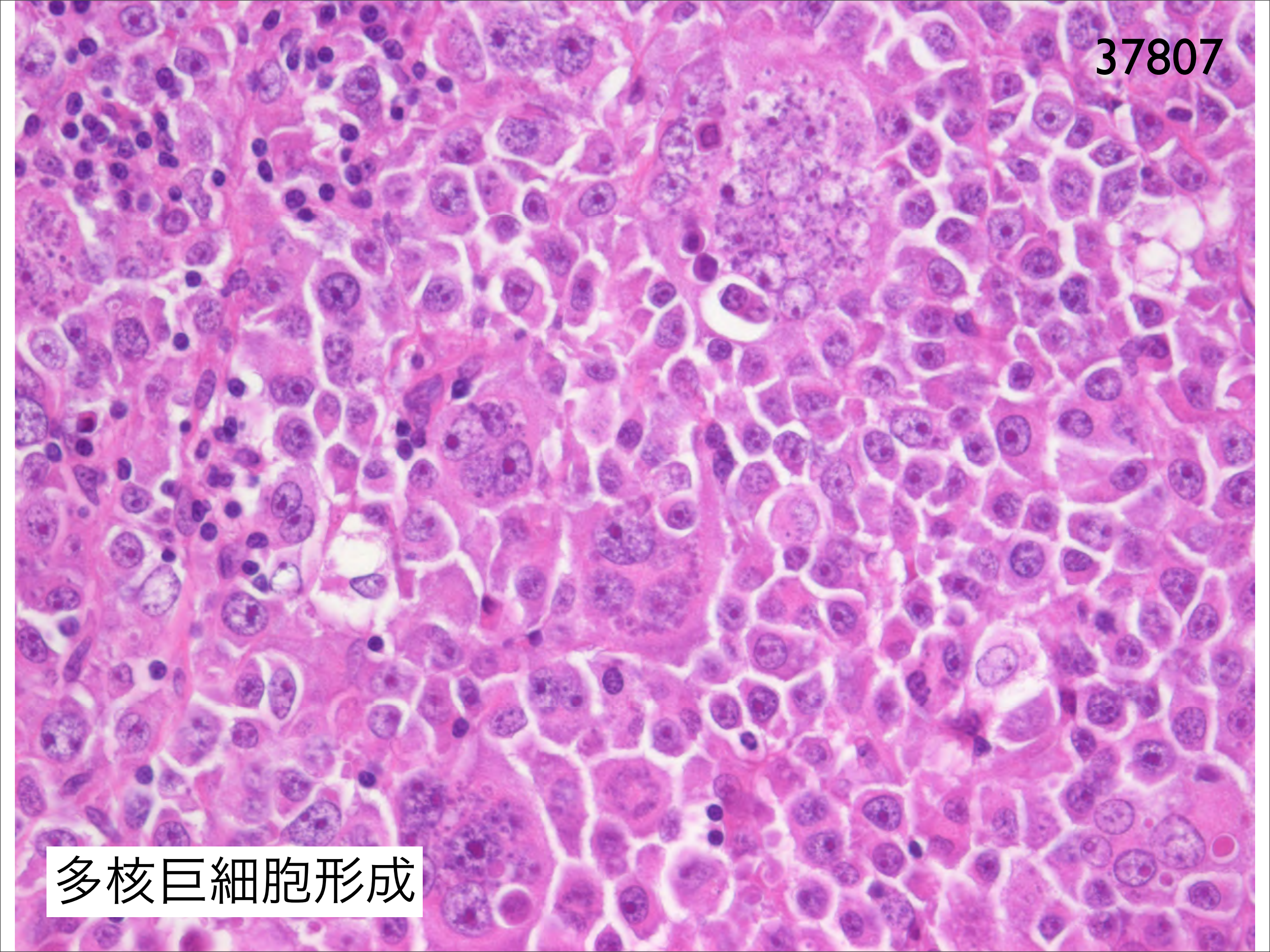


びまん型

PAS-

37807

多核巨細胞形成



奇形腫

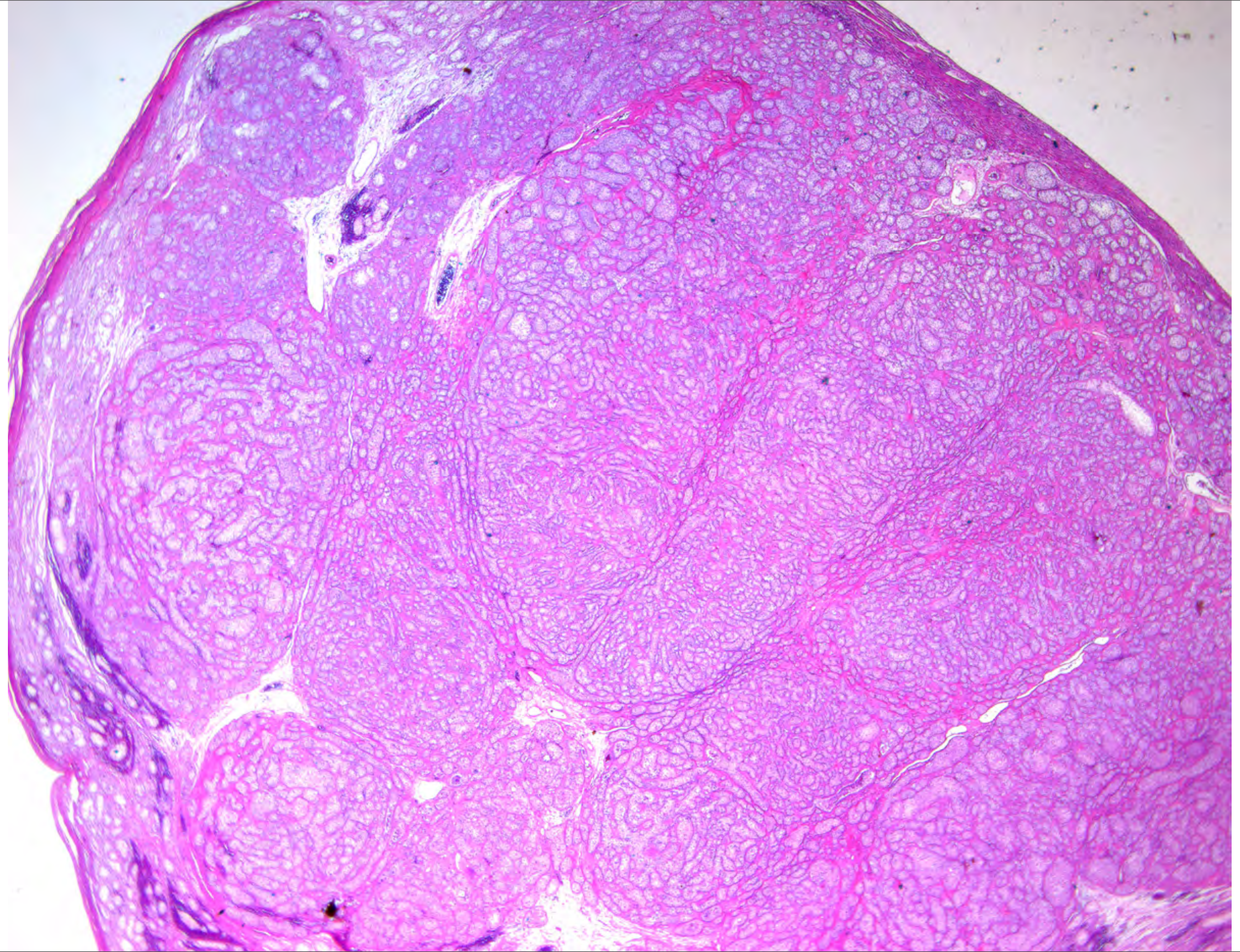
- 非常にまれ
- 統制なく分化した様々な組織を含む腫瘍。
- 充実性あるいは嚢胞状
- 嚢胞状の腫瘍は類表皮嚢胞と診断

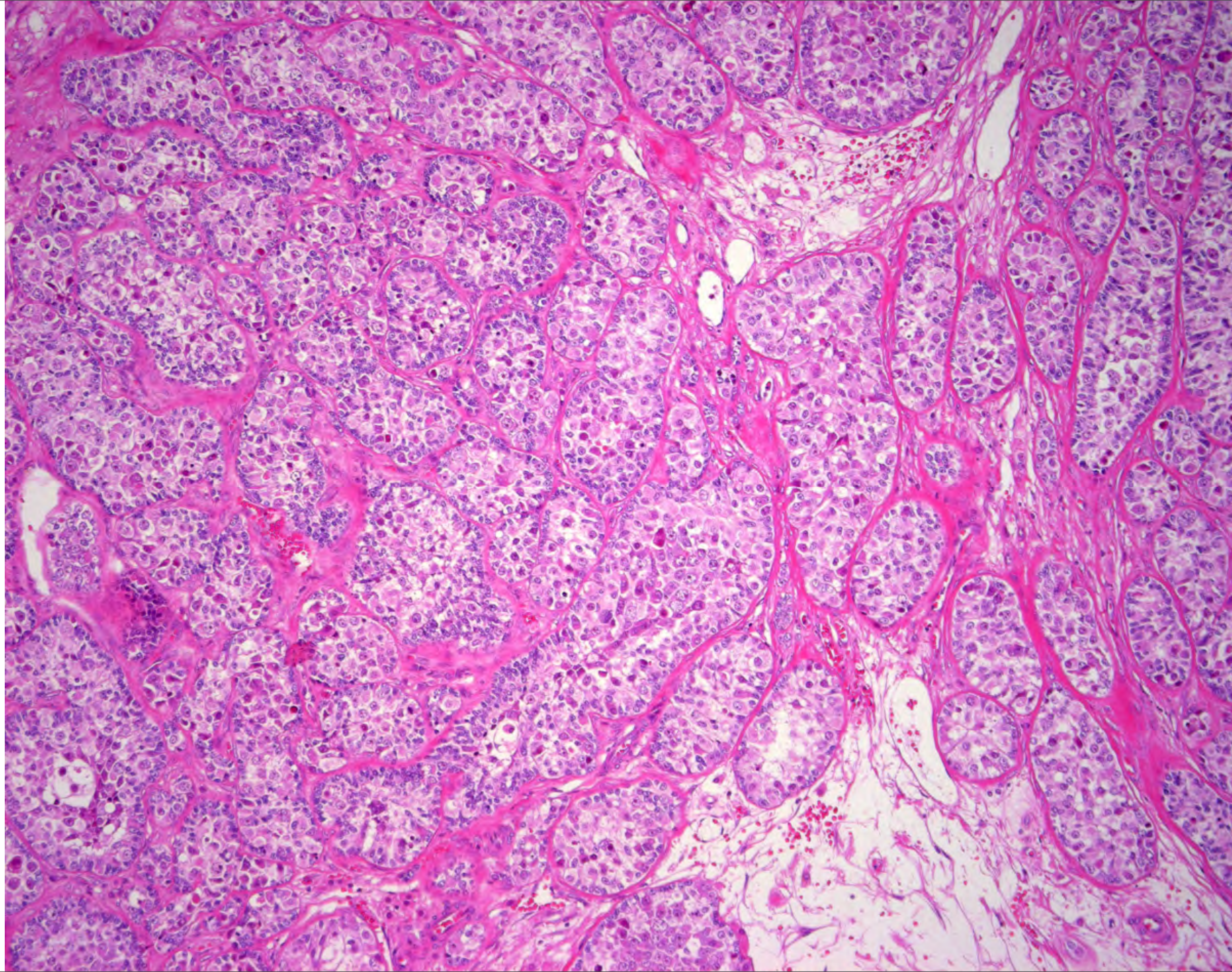
胎児性癌

- 胎児性および未分化な形状の多分化能を示す胚細胞から構成
- 管状、乳頭状、充実性に増殖

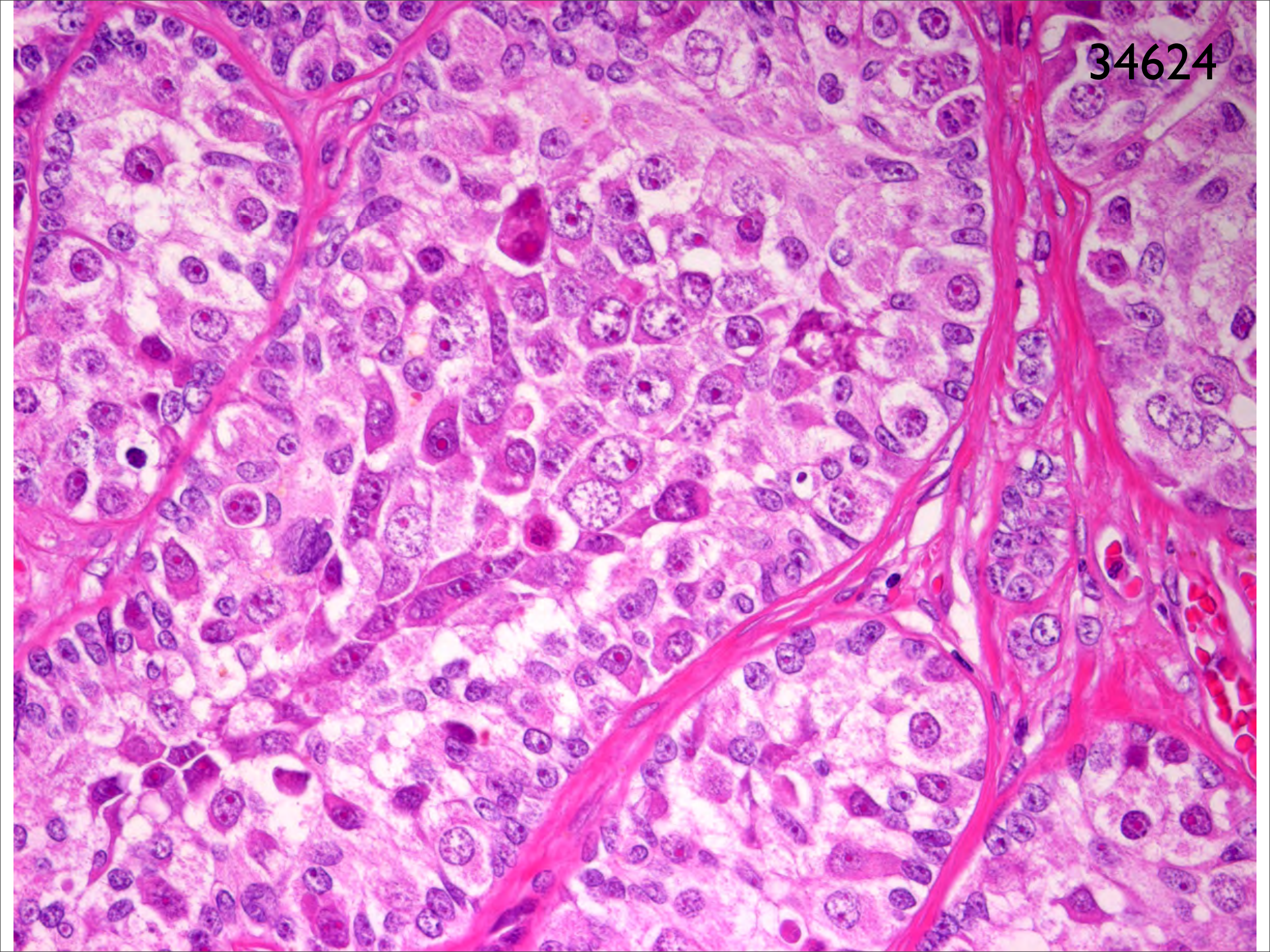
混合型胚細胞性索間質腫瘍

- 胚細胞および性索間質細胞が混合
- 犬の陰睾ではかなりの数の腫瘍がこのタイプ
- 肉眼的に、硬く、灰白色から黄褐色
- 単一から多分葉状で、精巣の一部あるいは全部を置換
- 大型腫瘍では出血や壊死領域もともなう
- 管内で胚細胞とセルトリ細胞が密接に混じり合って増殖
- 間質は、線維血管性、膠原線維性と様々で、間質に富む領域では硝子化

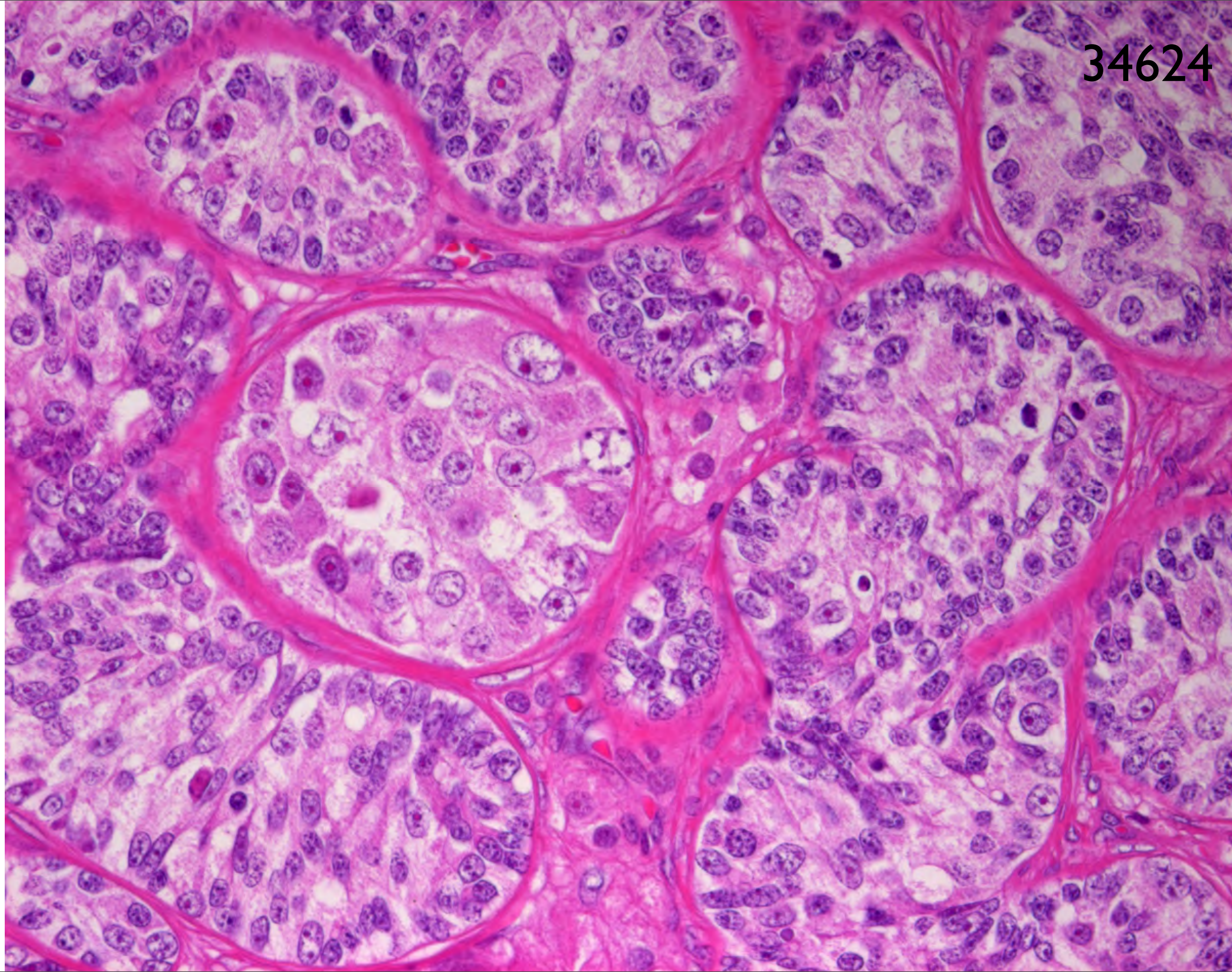




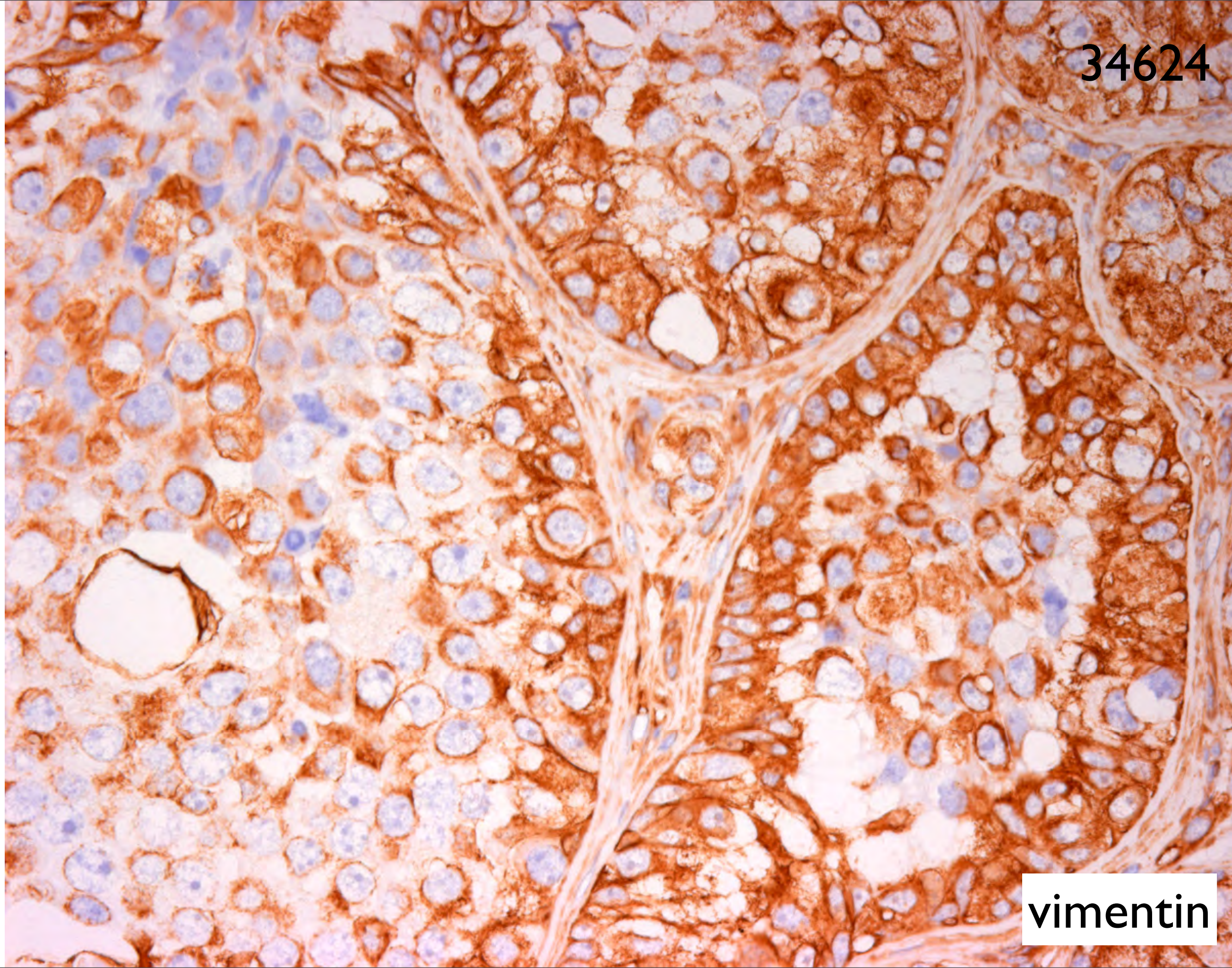
34624



34624

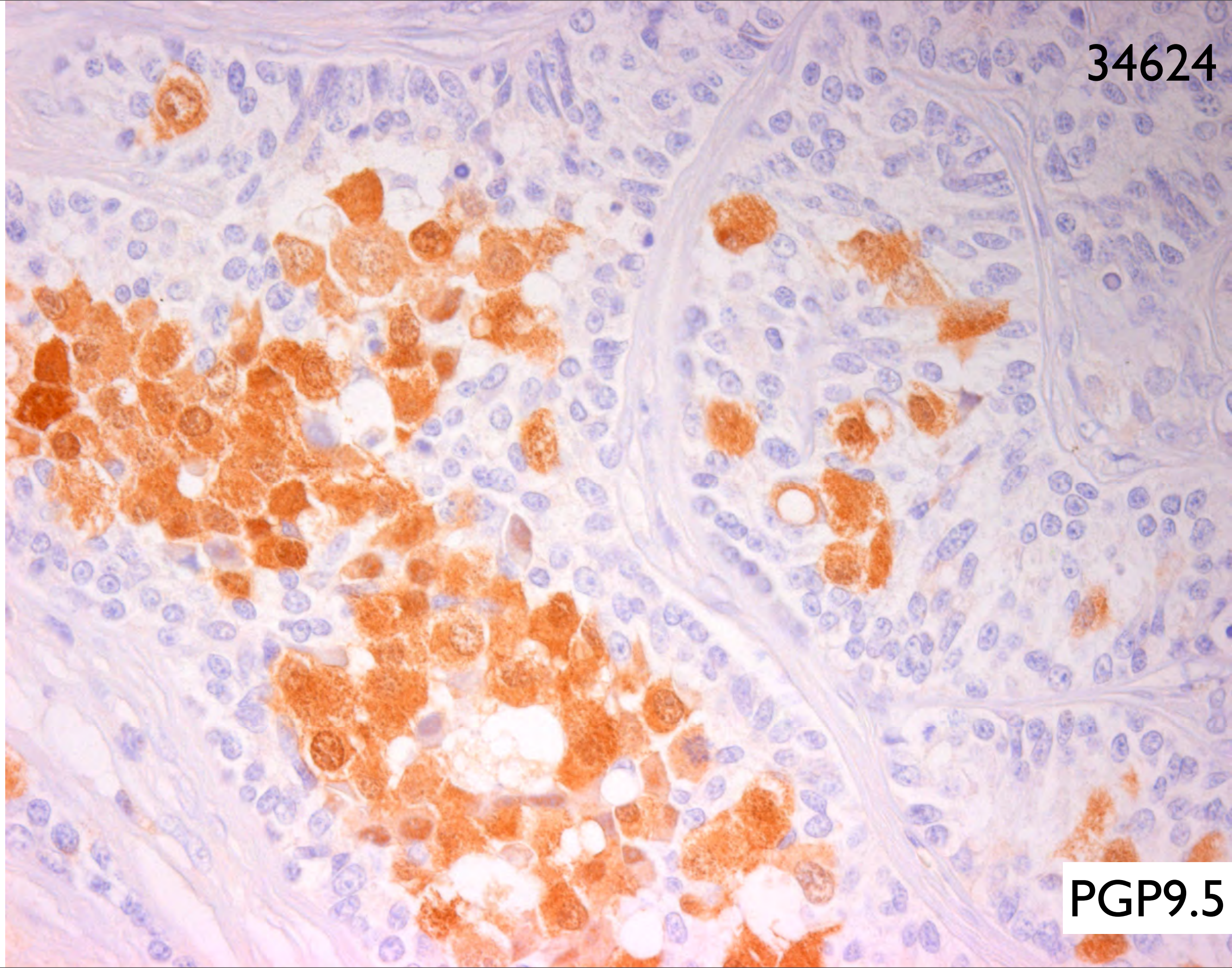


34624



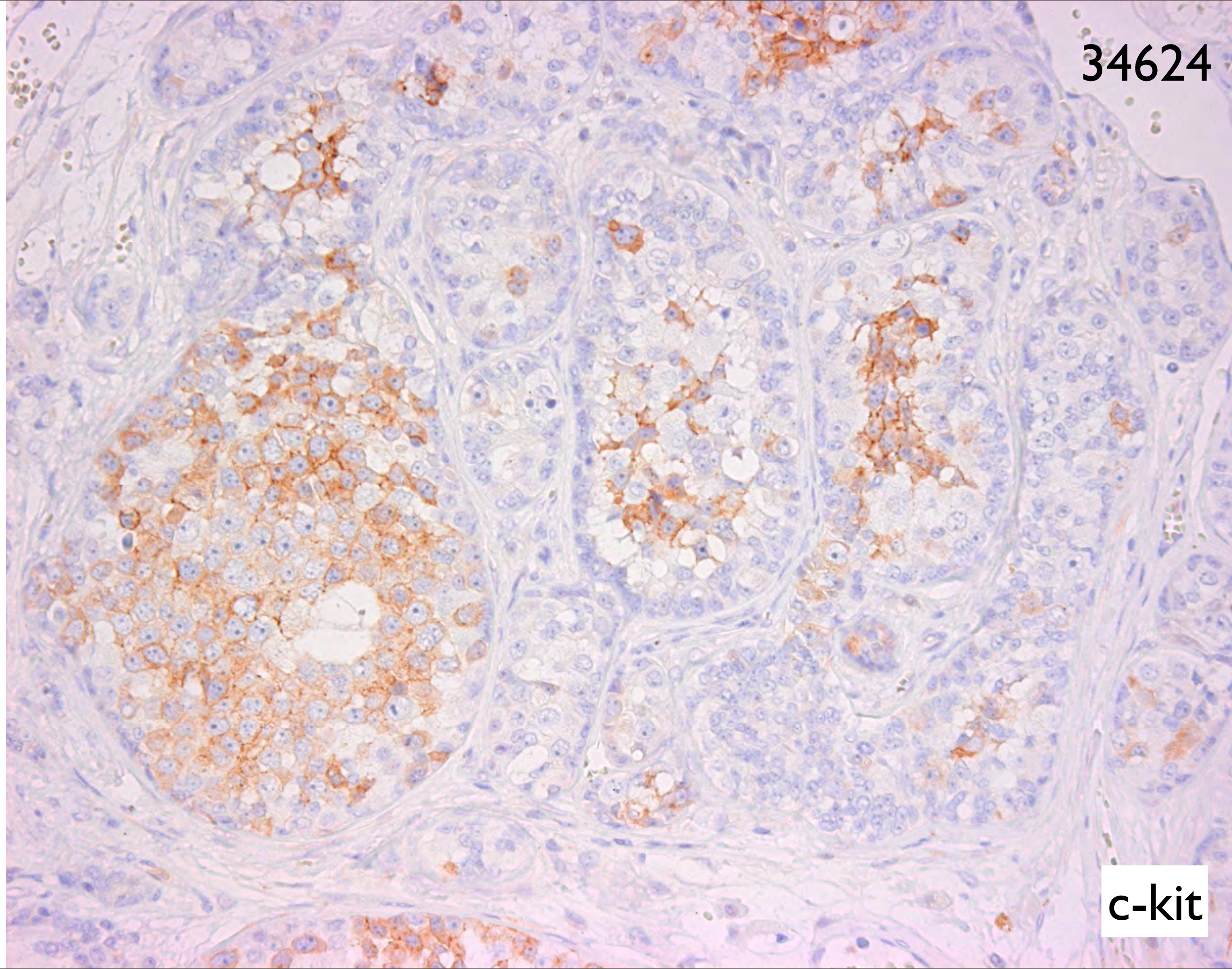
vimentin

34624



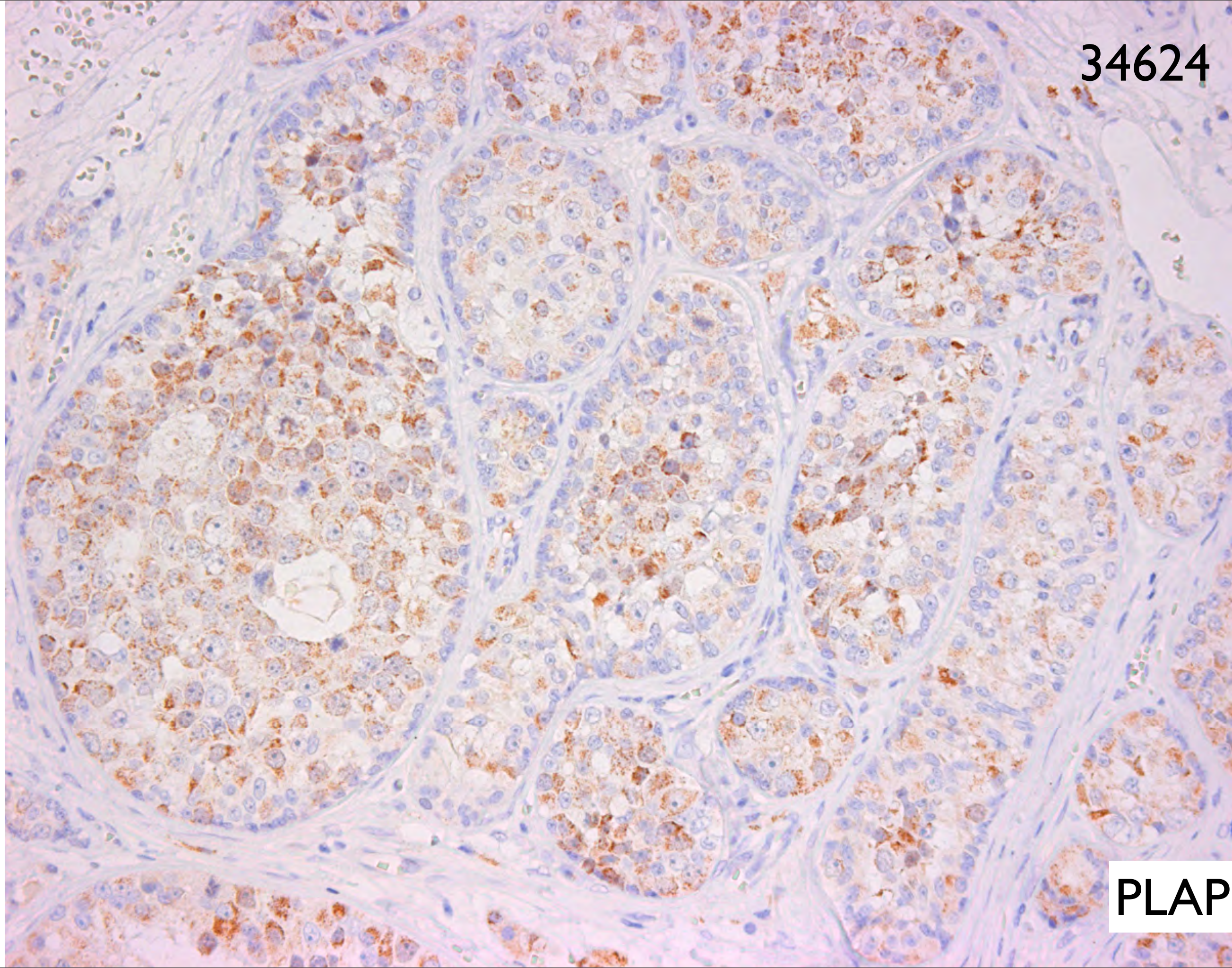
PGP9.5

34624



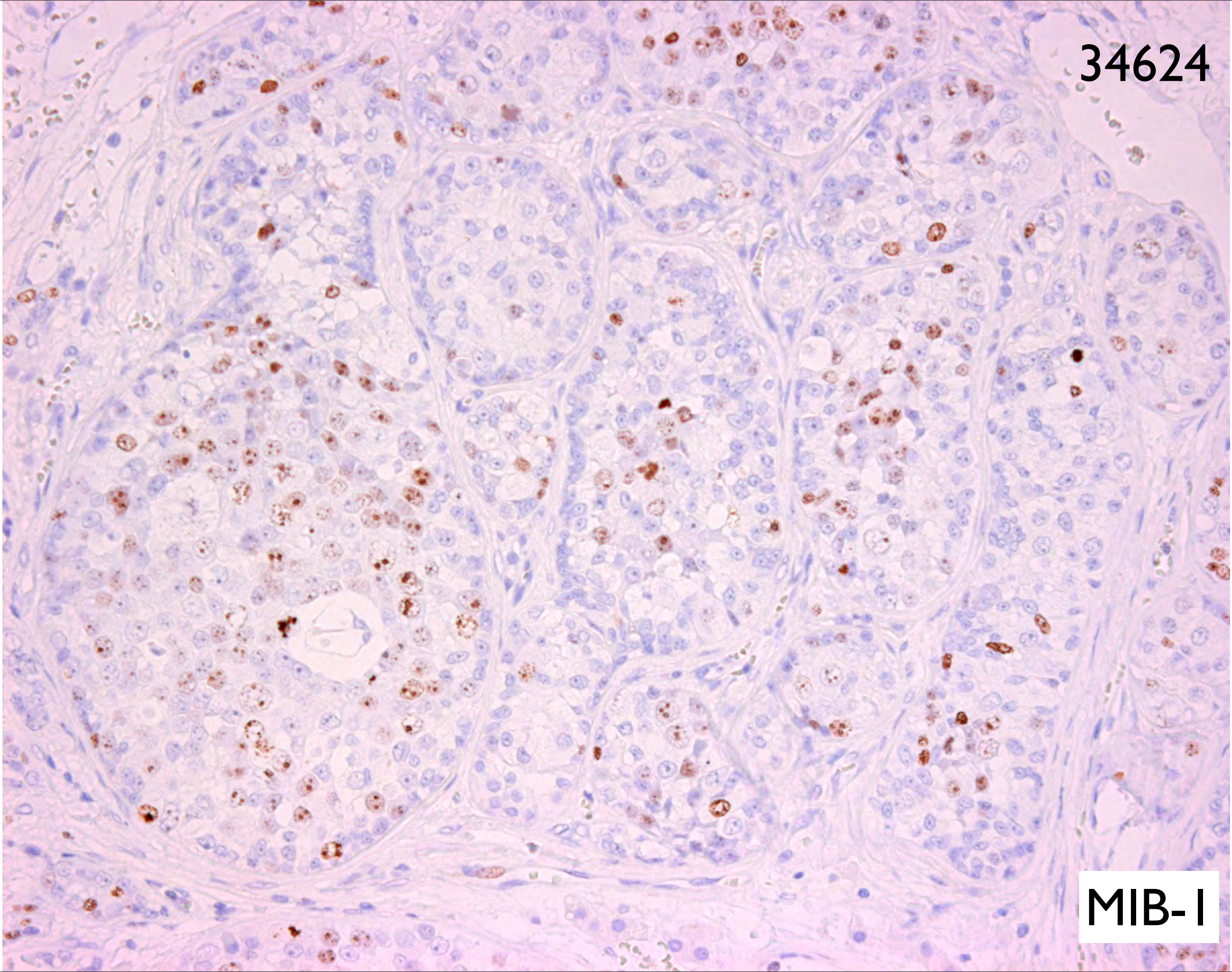
c-kit

34624



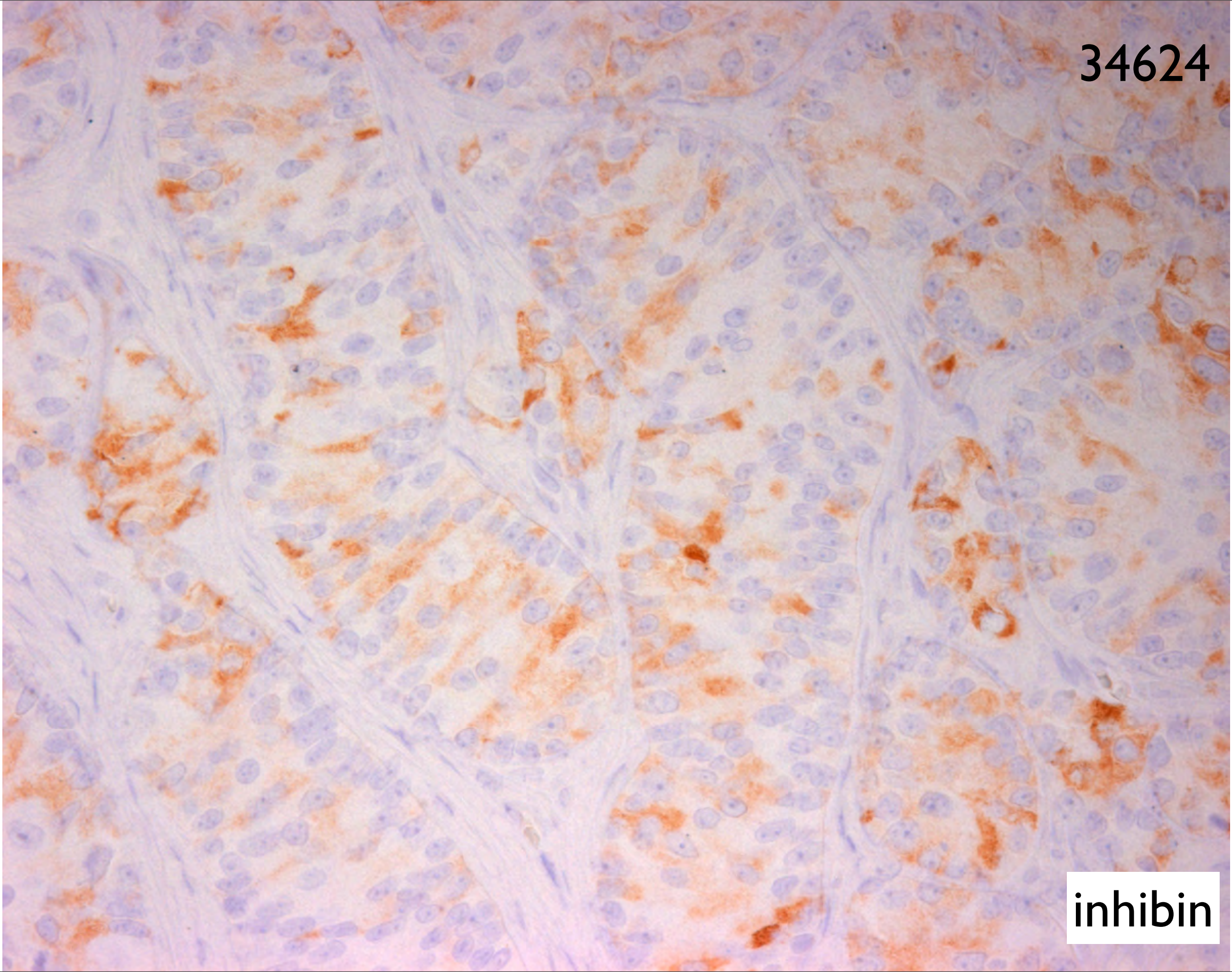
PLAP

34624



MIB-1

34624



inhibin

精巣への転移性腫瘍

- まれ
- リンパ腫の報告

精巣網、輸出管の腫瘍

- 精巣網、輸出管などの腫瘍はまれ
- 腺腫と腺癌がイヌで報告。
- 充実性、索状、管状の構造
- 結合組織には乏しい。

論議すべき問題点

1. いろいろな系統の細胞が混在する腫瘍をどのように診断するか。細かく所見を分けて診断に反映する必要性があるのか。
2. 転移する腫瘍と転移しない腫瘍の見極めをいかにするか。脈管侵襲像はしばしばみられる所見だが、転移例は少数にすぎない。
3. 過形成と腫瘍との鑑別。明確な線引きが可能か。
4. 精上皮腫をヒトと同様に定型と精母細胞性に分類する必要性はあるのか。

1. いろいろな系統の細胞が混在する腫瘍をどのように診断するか。細かく所見を分けて診断に反映する必要性があるのか



セルトリ細胞腫と間細胞腫の鑑別

胚細胞および性索間質細胞が混合する腫瘍の取扱い

No.1 イヌの精巣

動物：ウエストハイランド・ホワイトテリア、11歳

討議事項：セルトリ細胞腫と間細胞腫との鑑別に関して

委員の意見

投票結果

セルトリ細胞腫 10

間細胞腫 1

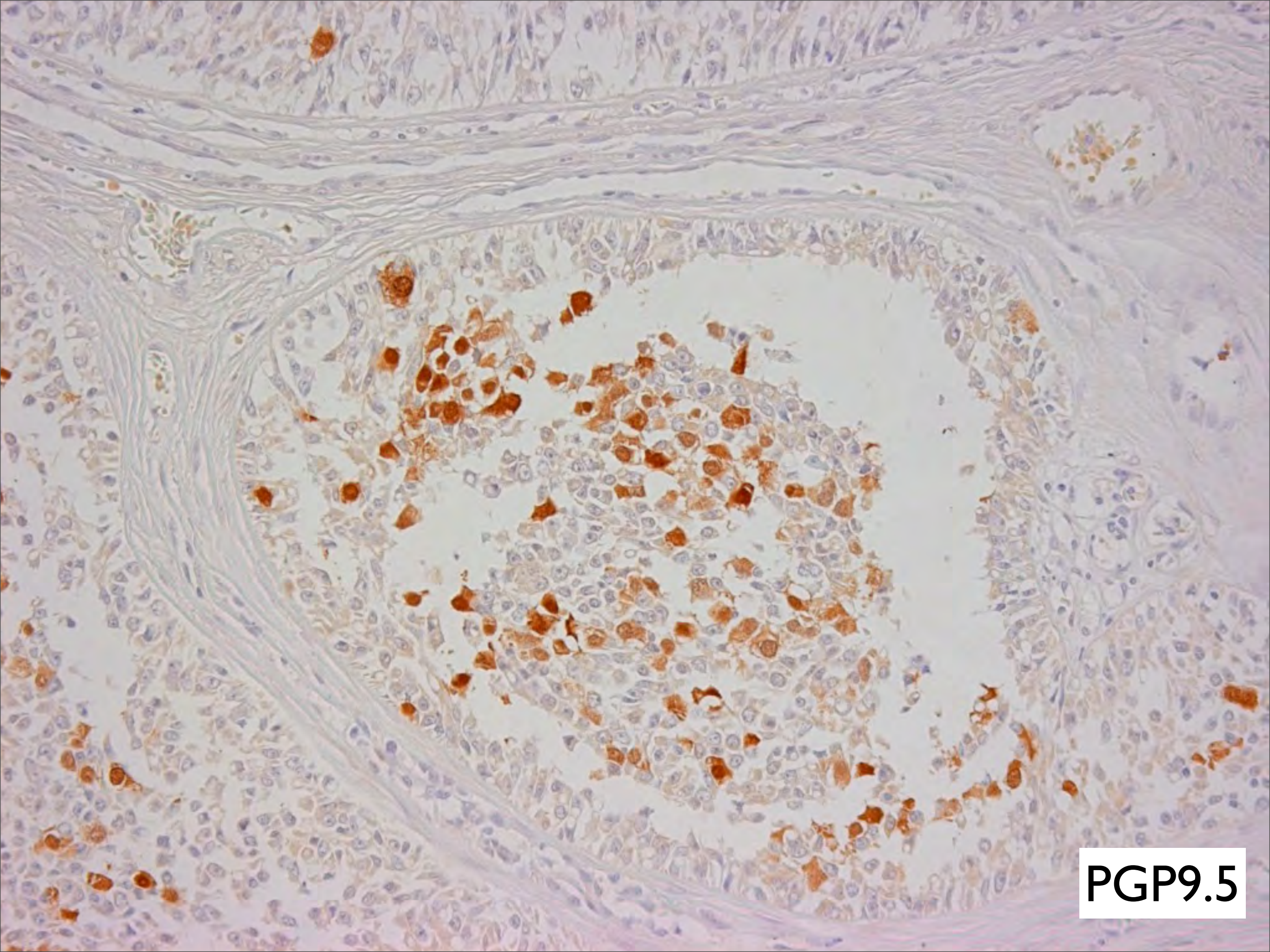
- ・精細管内での増殖、大型の細胞質内脂肪空胞、典型的なセルトリ細胞腫瘍にも脂肪滴があり、移行像が見られます。
- ・lipid rich variant
- ・空胞状から微細顆粒状細胞質を有する異型細胞の核クロマチンが比較的微細で、核が基底側に偏在する傾向もない。
- ・雌性化傾向の強い症例でしばしばこのようなセルトリ細胞腫が経験されるように思う。

No.2 イヌの精巣

動物：シーズー、12歳、精巣（鼠径部停留）

所見：大部分の領域がセルトリ細胞腫であり、ごく一部の精細管内の中央部付近に胚細胞様の大型細胞を少数認める。

討議事項： セルトリ細胞腫か胚細胞精索間質細胞混合腫瘍？



PGP9.5

委員の意見

投票結果

セルトリ細胞腫 7

胚細胞-精索間質細胞混合腫瘍 4

- 増殖細胞の主要構成成分を診断に反映しセルトリ細胞腫
- 紡錘形セルトリ様腫瘍細胞が主体ですが、多角形胚細胞様腫瘍細胞が混在することから混合腫瘍
- 一部で大型胚細胞が増殖しているが、他の部分ではセルトリ細胞の増殖が優勢。診断をセルトリ細胞腫と胚細胞性索間質細胞混合腫瘍の両者を併記

No.3 イヌの精巣

動物：シーズー、8歳、左精巣（停留精巣）

所見：精上皮様の腫瘍細胞とセルトリ細胞様の腫瘍細胞が線維性隔壁により胞巣構造を形成しながら増殖している。一部の胞巣内では両者が混在する像もみられる。

討議希望事項： 胚細胞精索間質細胞混合腫瘍と
衝突腫瘍の鑑別

委員の意見

投票結果

胚細胞-精索間質細胞混合腫瘍 7

セルトリ細胞腫と精上皮腫 3

セルトリ細胞腫と胚細胞性索間質細胞混合腫瘍 1

- セルトリ細胞様と精上皮様細胞の別々の胞巣からなるが、一部混在する
- 腫瘍組織の大部分はセルトリ細胞腫で、左上方の結節内に胚細胞様の大型細胞がびまん性に増殖し、セルトリ細胞も混在しているようにみえる。この部分は一部浸潤性に増殖しているものの線維性被膜で区切られて大部分は別々に増生・進展しており、衝突腫瘍と考える方がいい
- 胚細胞の増殖の一部に、紡錘形をしたgonadal stromal cell様の細胞もあり、衝突とは思えない
- Mixed germ cell-sex cord stromal tumorの記載では、germ cellとSertoli cellが管腔内で密接に混在しているとあり、精巣腫瘍でしばしば経験する複数の腫瘍が混在するパターンとは区別されるべきではないかと考えました。

No.4 イヌの精巣

動物：シーズー、7歳、左精巣

所見：線維性隔壁内では精上皮様腫瘍細胞のシート状配列、セルトリ細胞様腫瘍細胞の柵状配列、一部では脂肪に富むライディツヒ細胞様腫瘍細胞の充実性増殖など多様な像が見られる。

討議希望事項： 精上皮、セルトリ、間細胞3種混合と判断できるか

委員の意見

投票結果

胚細胞-精索間質細胞混合腫瘍 9

セルトリ細胞腫 2

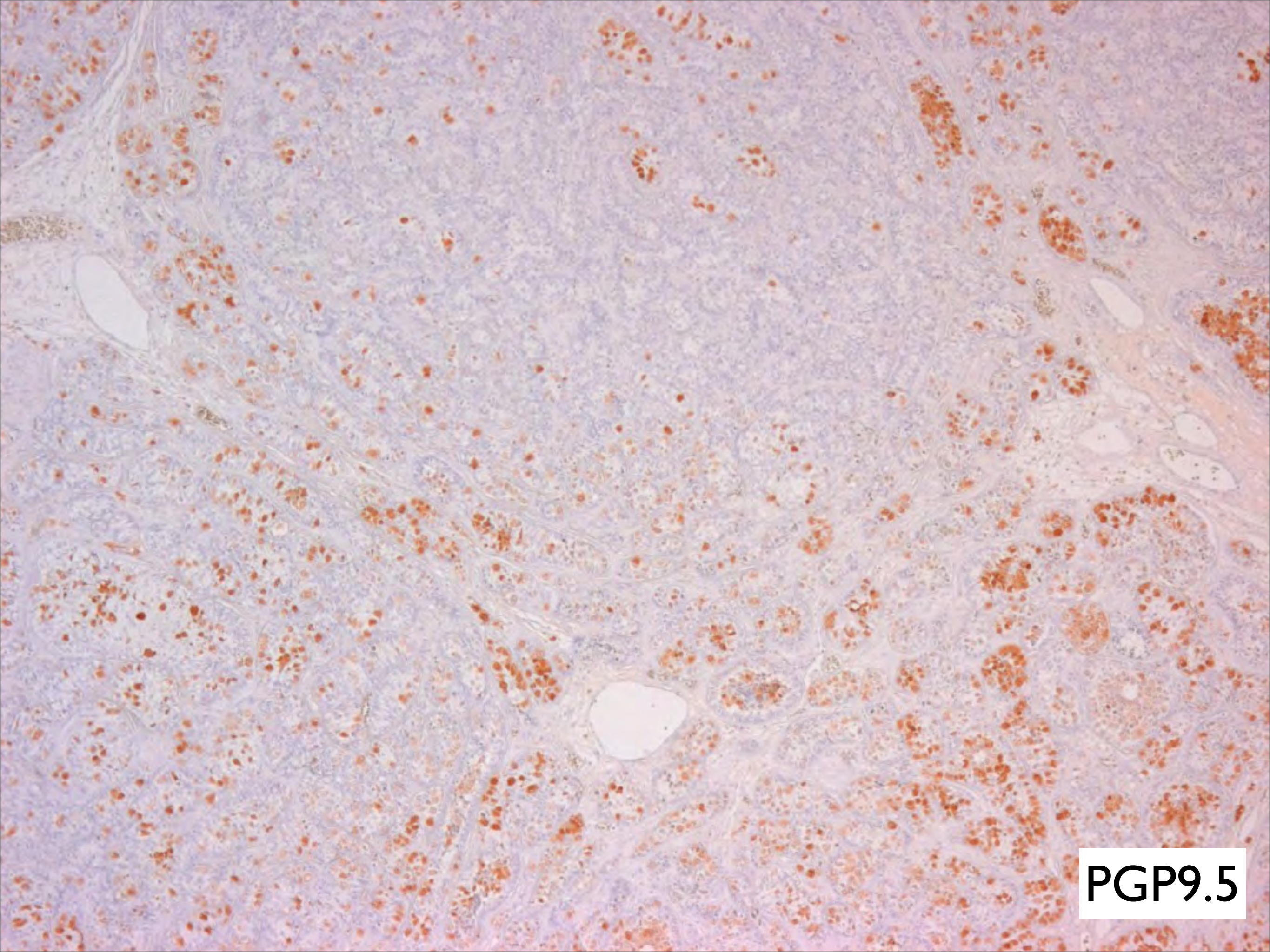
- 精上皮様腫瘍細胞、セルトリ細胞様腫瘍細胞、脂質に富むライディヒ細胞様腫瘍細胞（？）など多様な形態を示す。
- セルトリ細胞の成分が主体で、辺縁の腫瘍性精細管に胚細胞とセルトリ細胞が混在している。
- 精上皮，ライディッヒ細胞様とされている腫瘍細胞も，明確なセルトリ細胞腫瘍との移行像が見られ，多彩な形態を示すセルトリ細胞腫と判断
- 間細胞への分化と判断できる細胞はない

No.5 イヌの精巣

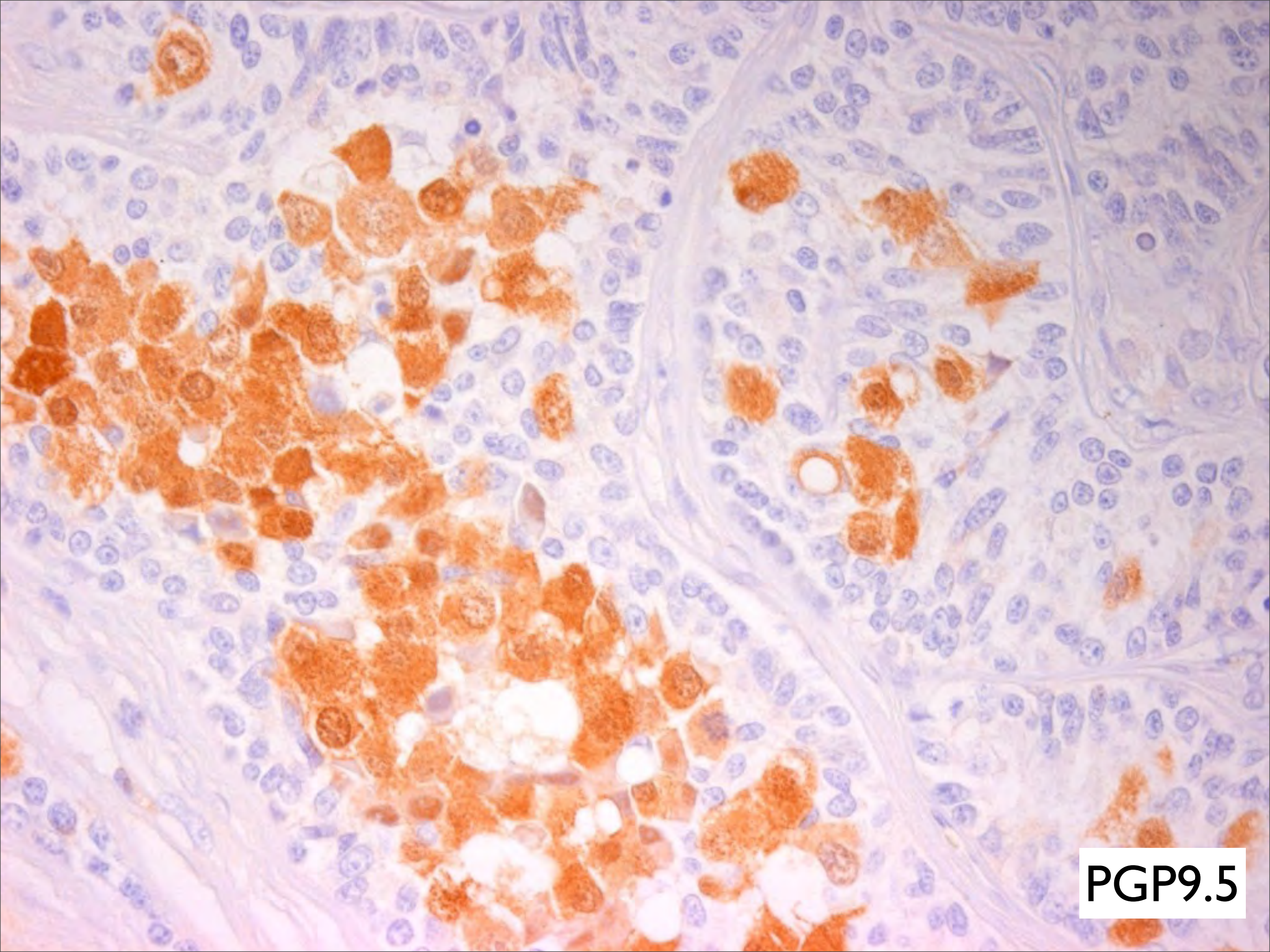
動物：チワワ、8歳、左精巣（鼠径部停留精巣）

所見：セルトリ細胞腫が基本であったが、一部の領域にセミノーマを認める。セミノーマの一部がセルトリ細胞腫と僅かに混合している。

討議希望事項： 胚細胞性索間質細胞混合腫瘍と性腺芽腫との鑑別



PGP9.5



PGP9.5

委員の意見

投票結果

胚細胞性索間質細胞混合腫瘍 8

性腺芽腫 1

セルトリ細胞腫、精上皮腫 1

セルトリ細胞腫 1

- 多くはセルトリ細胞様腫瘍細胞からなるが、一部に精上皮様腫瘍細胞が混在する。動物の分類ではという分類はないので、混合腫瘍とした。
- 大型胚細胞の増殖が主体ではないこと、Call-Exner 小体類似の硝子物がないこと、生殖器の形成異常、染色体異常もないことから、性腺芽腫は無理
- ヒトの胚細胞・性索間質細胞混合腫瘍は性腺芽腫と分類不能タイプとされているようですが、動物のWHO分類での記載は性腺芽腫を意識した文面になっていると感じます。ヒトの分類不能タイプとされているものには、非腫瘍性の精細胞を含む形態も含まれているように記載されています。
- 性腺芽腫に特徴とされる硝子体や石灰沈着が認められない場合の取り扱いを決める必要性がある？

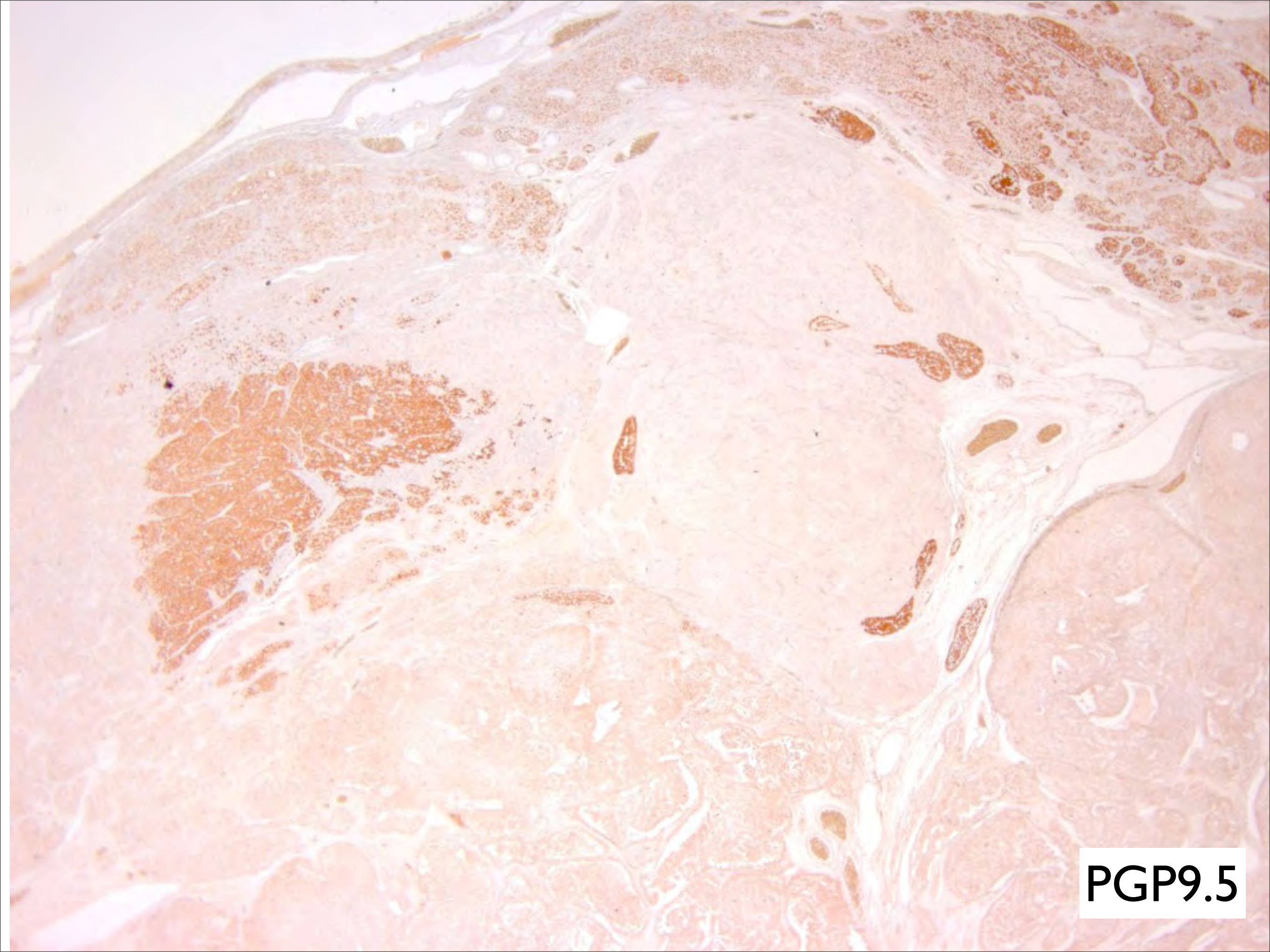
No.9 イヌの精巣

動物：ヨークシャテリア、10歳、鼠径部停留精巣

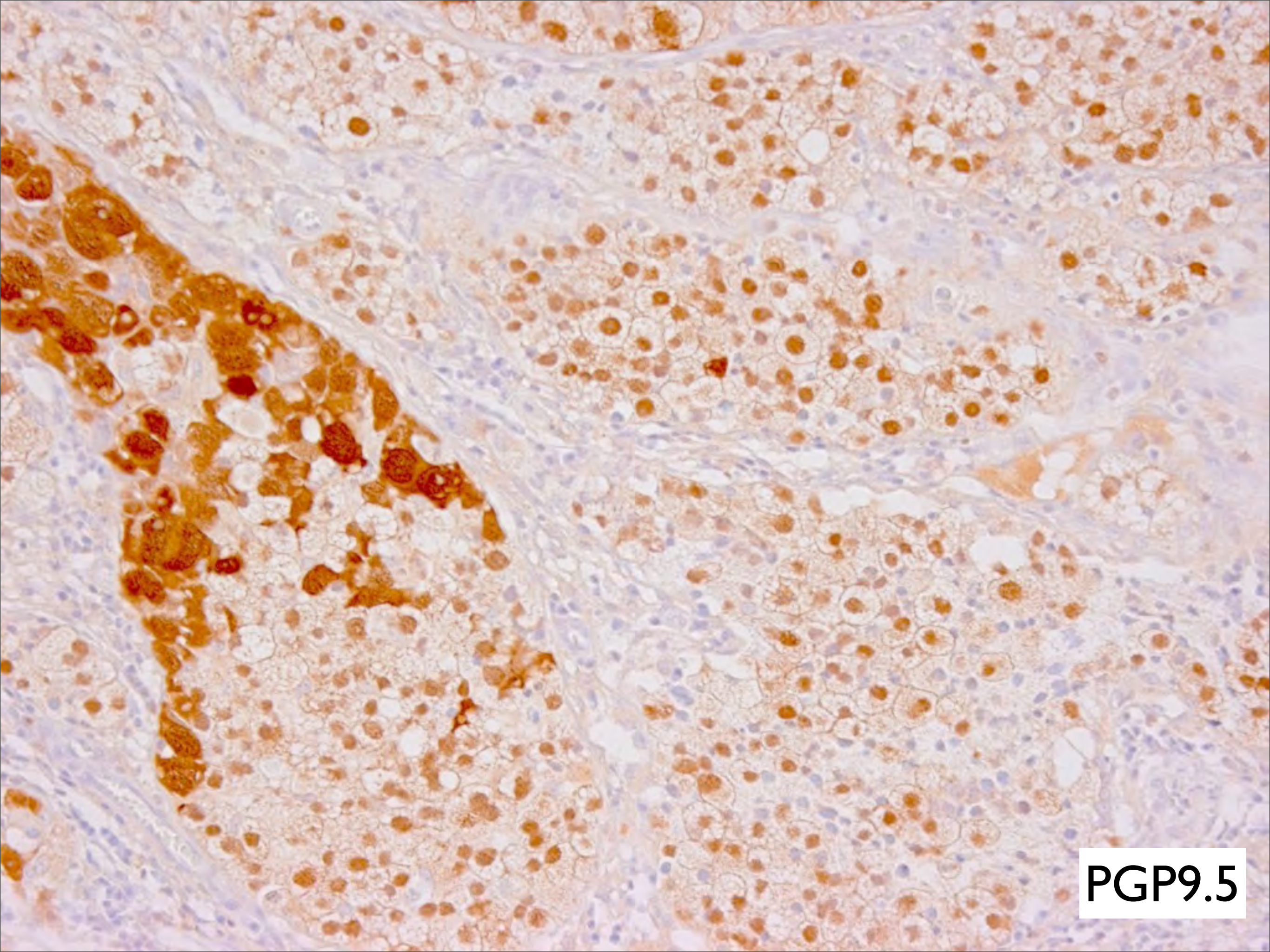
臨床事項：数年前より、体幹部皮膚の脱毛、色素沈着

所見：セルトリ細胞腫に隣接して、精上皮腫が形成されており、一部で混合している。精上皮腫の一部は、小型空胞を多数容れた大型円形細胞の増殖巣に移行している。

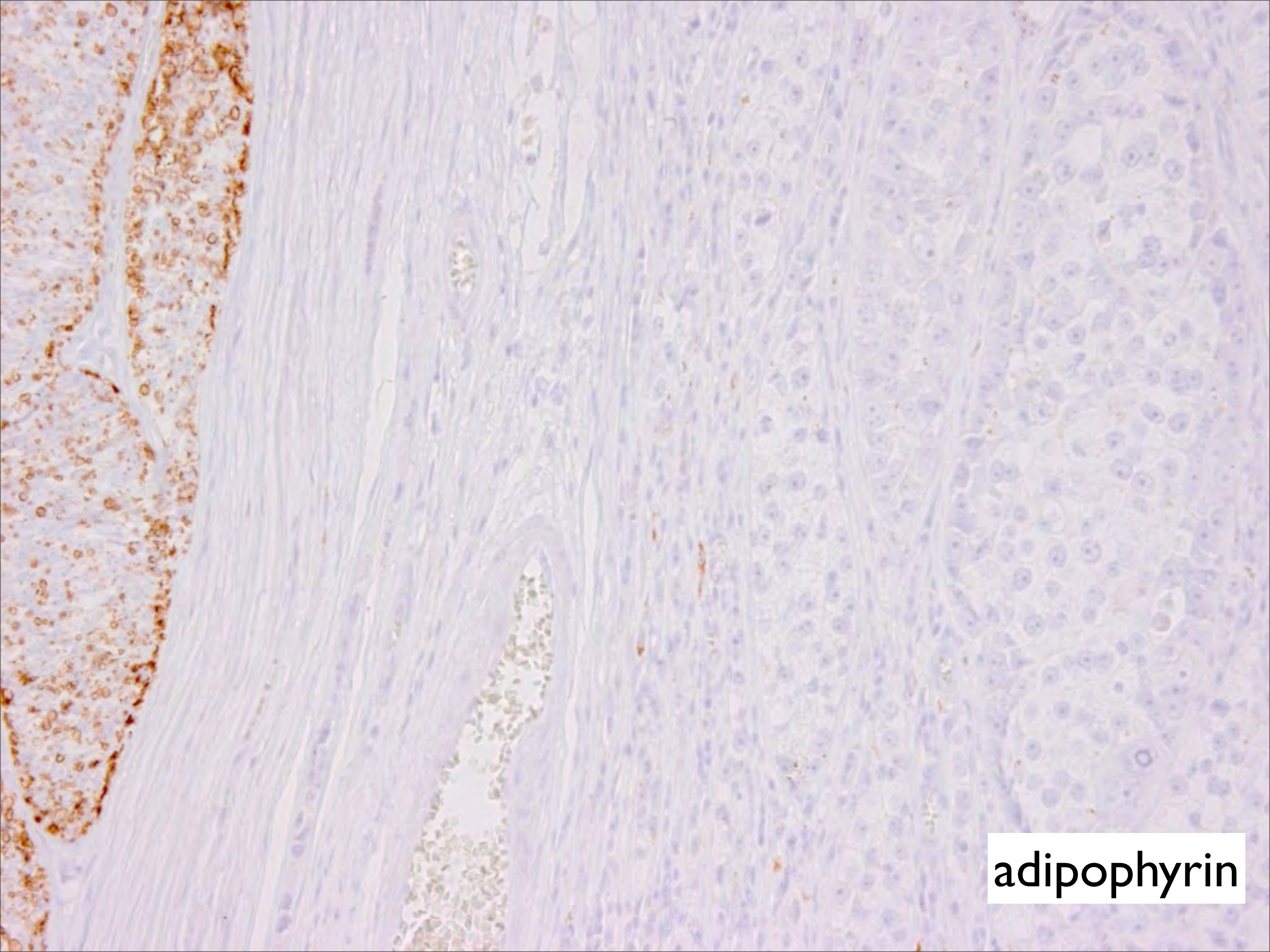
討議希望事項： 精上皮腫の一部に認められた小型空胞を多数容れた大型円形細胞の由来、混合腫瘍か衝突腫瘍か



PGP9.5



PGP9.5



adipophyrin

委員の意見

投票結果

胚細胞-精索間質細胞混合腫瘍 8

セルトリ細胞腫と精上皮腫 3

- ・一部に胚細胞とセルトリ様の細胞の混在が明らかに認められたことから混合腫瘍と診断
- ・2種の腫瘍病変が個別に存在しており診断を併記
- ・基本的にはしばしば精巣腫瘍で認められるように複数のコンポーネントが混在するのみで、衝突腫瘍の範疇

- ・空胞状の大型細胞は、精上皮腫の二次的な形態的变化

2. 転移する腫瘍と転移しない腫瘍の見極めをいかにするか。脈管侵襲像はしばしばみられる所見だが、転移例は少数にすぎない。

No.6 イヌの精巣

動物：シーズー， 3歳3ヶ月齢、腹腔内腫瘍

臨床事項：

2歳11ヶ月 鼠径部の潜在精巣を摘出しセルトリ細胞腫と診断

3歳3ヶ月 腹腔内の5cm程度の腫瘍を摘出。膀胱の右背側に位置しており，後大静脈，腹大動脈，背側筋に癒着していたが，明確な連続性はなかった。また，腫瘍の近傍にも，直径約2cmの小腫瘍が確認された。

希望討議事項：

セルトリ細胞腫瘍のリンパ節転移と診断した症例。血管やリンパ管内に浸潤・増生する精巣腫瘍は，しばしば経験しますが，転移に至る症例は少ない。精巣腫瘍における予後判定は，HE切片のみでも可能か？

委員の意見

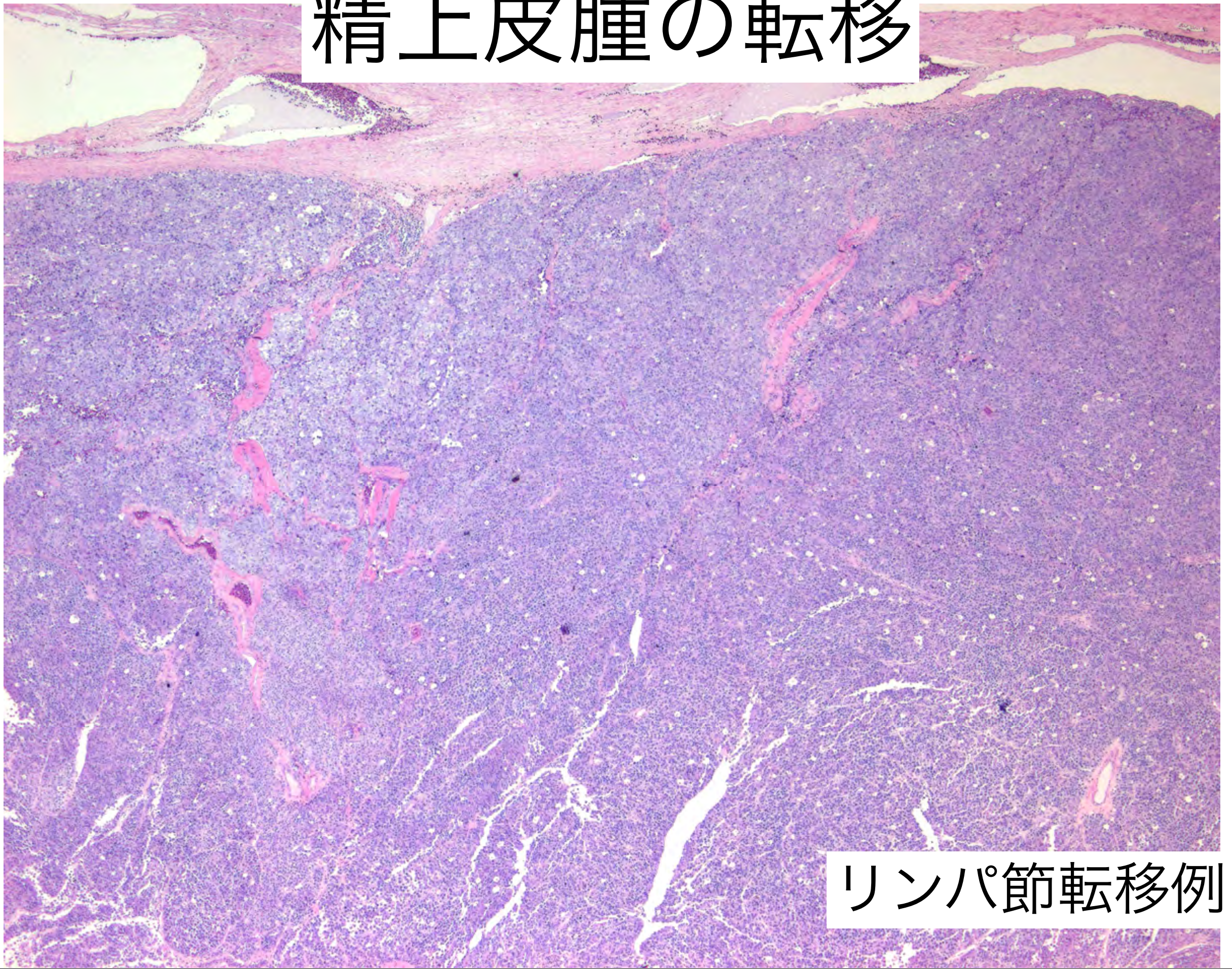
投票結果

セルトリ細胞腫のリンパ節転移 9

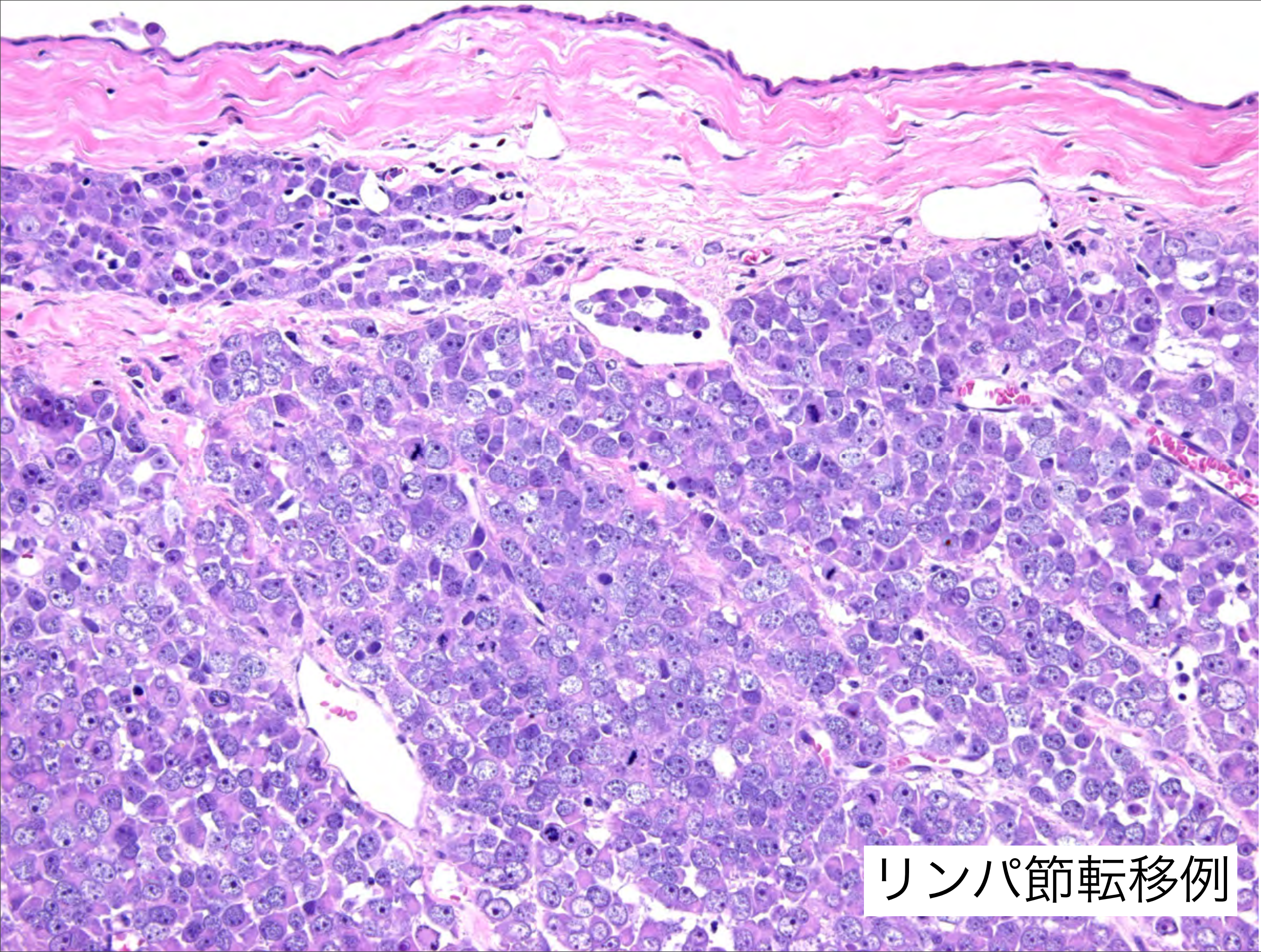
悪性セルトリ細胞腫 2

- ・腫瘍細胞の脈管浸潤の有無と予後に、明らかな相関はないように感じている
- ・血管、リンパ管侵襲の有無を臨床側に伝えておくことが重要。
- ・増殖活性がそれ程高くないが、短時間に転移している。
- ・鼠径部リンパ節などより、内腸骨などの体腔内リンパ節へ転移し、精巣摘出後1年前後で発見される例が多い。
- ・ヒトの精巣腫瘍での予後判定に関して、お話を聞かせていただければ今後の参考になります。

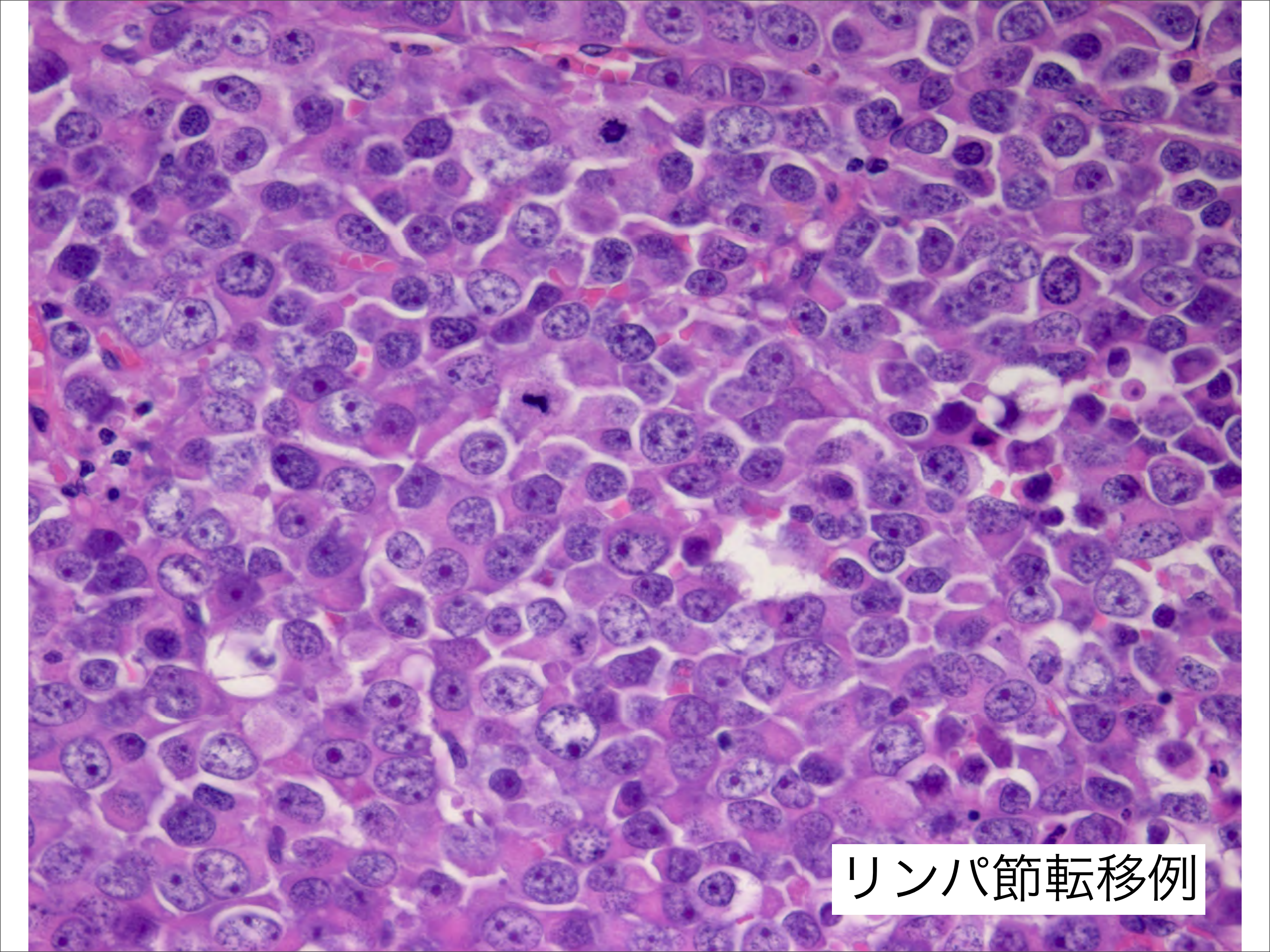
精上皮腫の転移



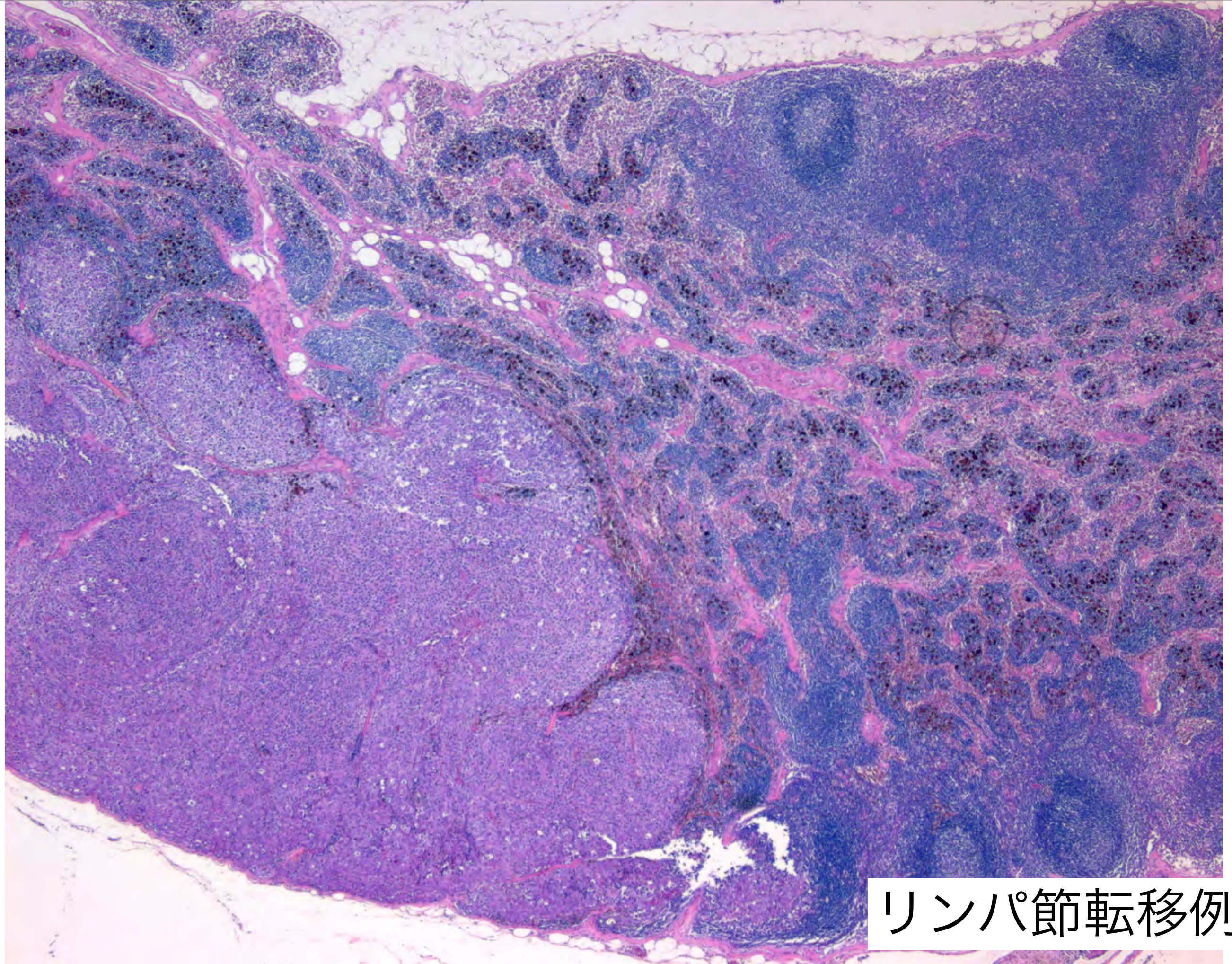
リンパ節転移例



リンパ節転移例

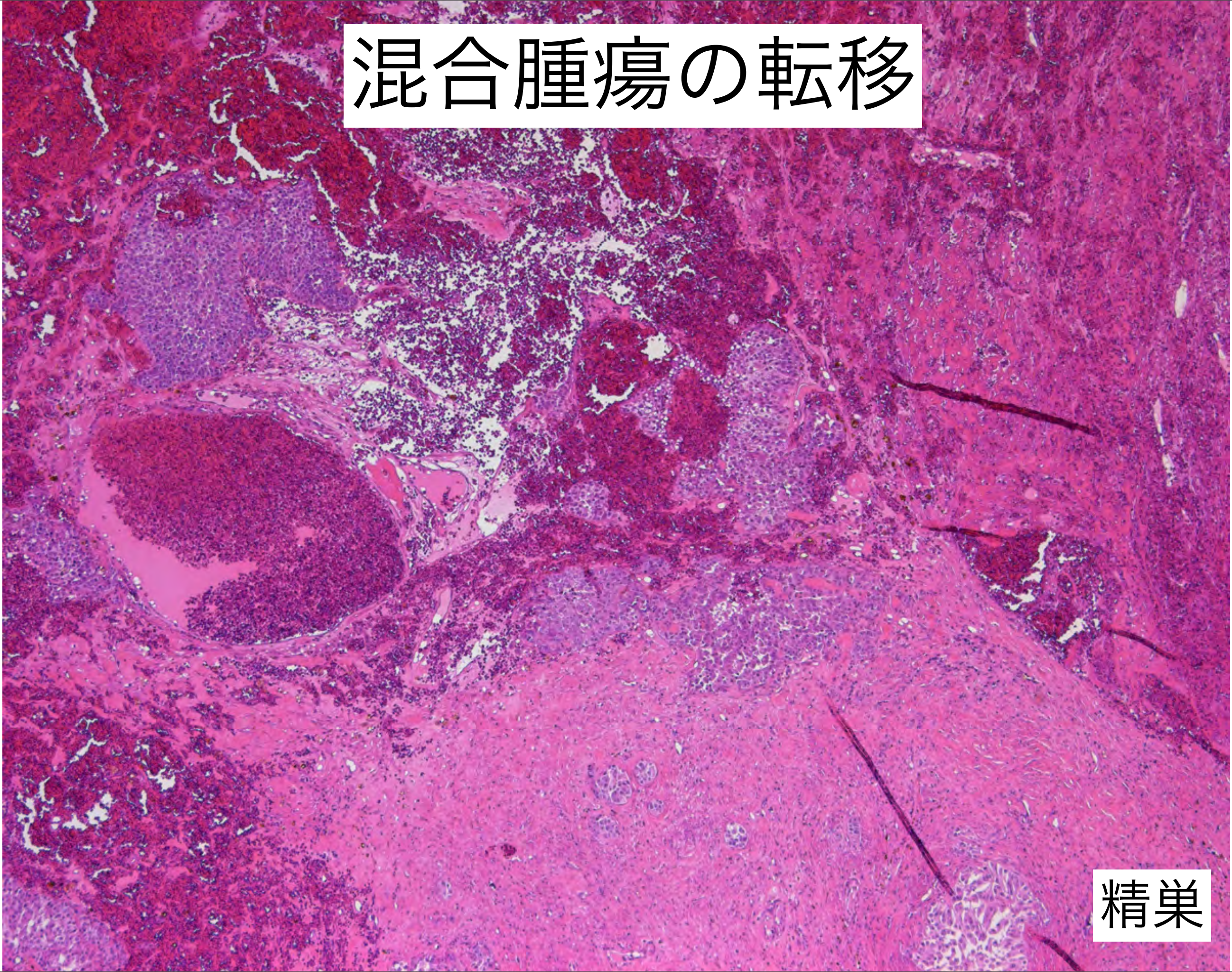


リンパ節転移例

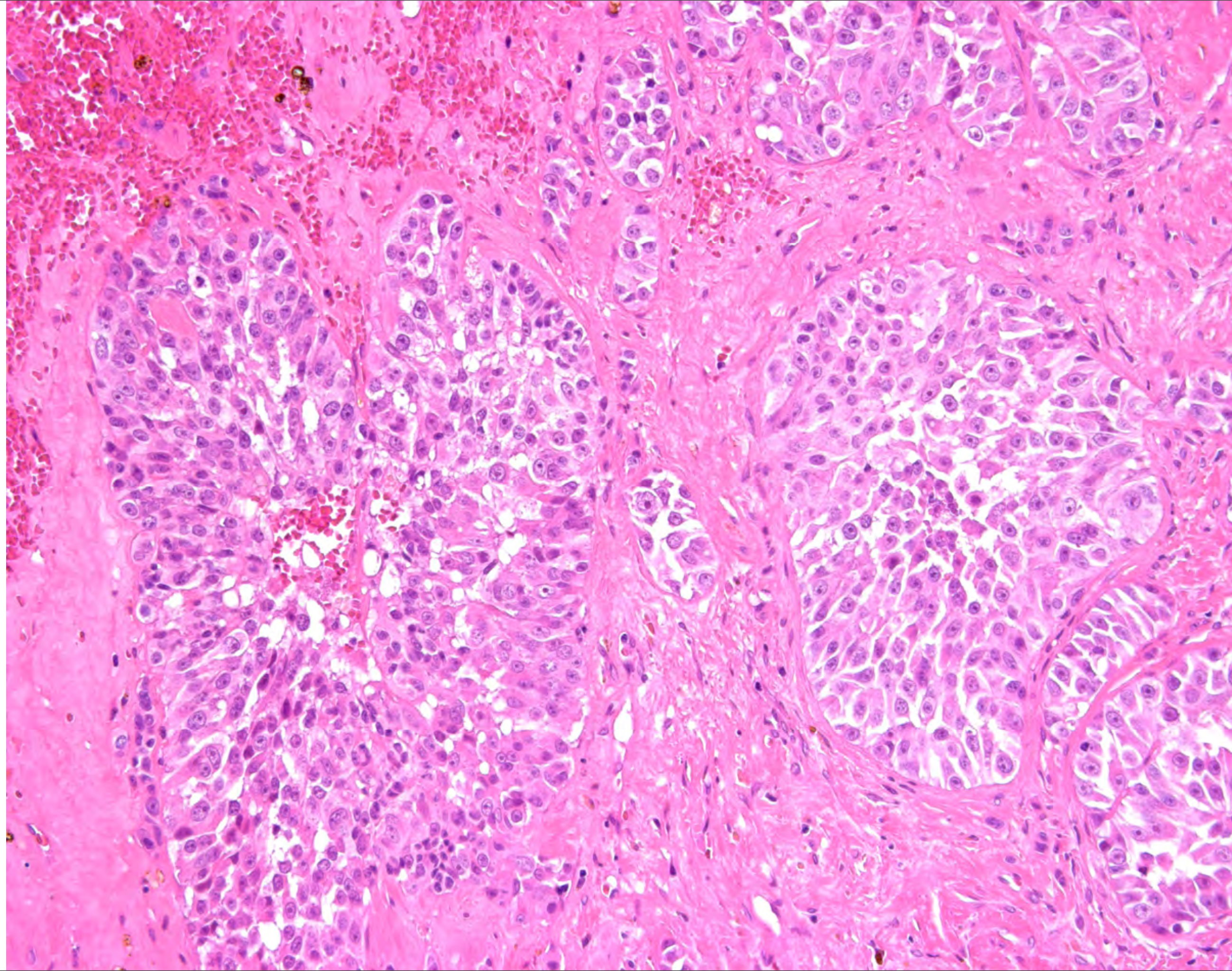


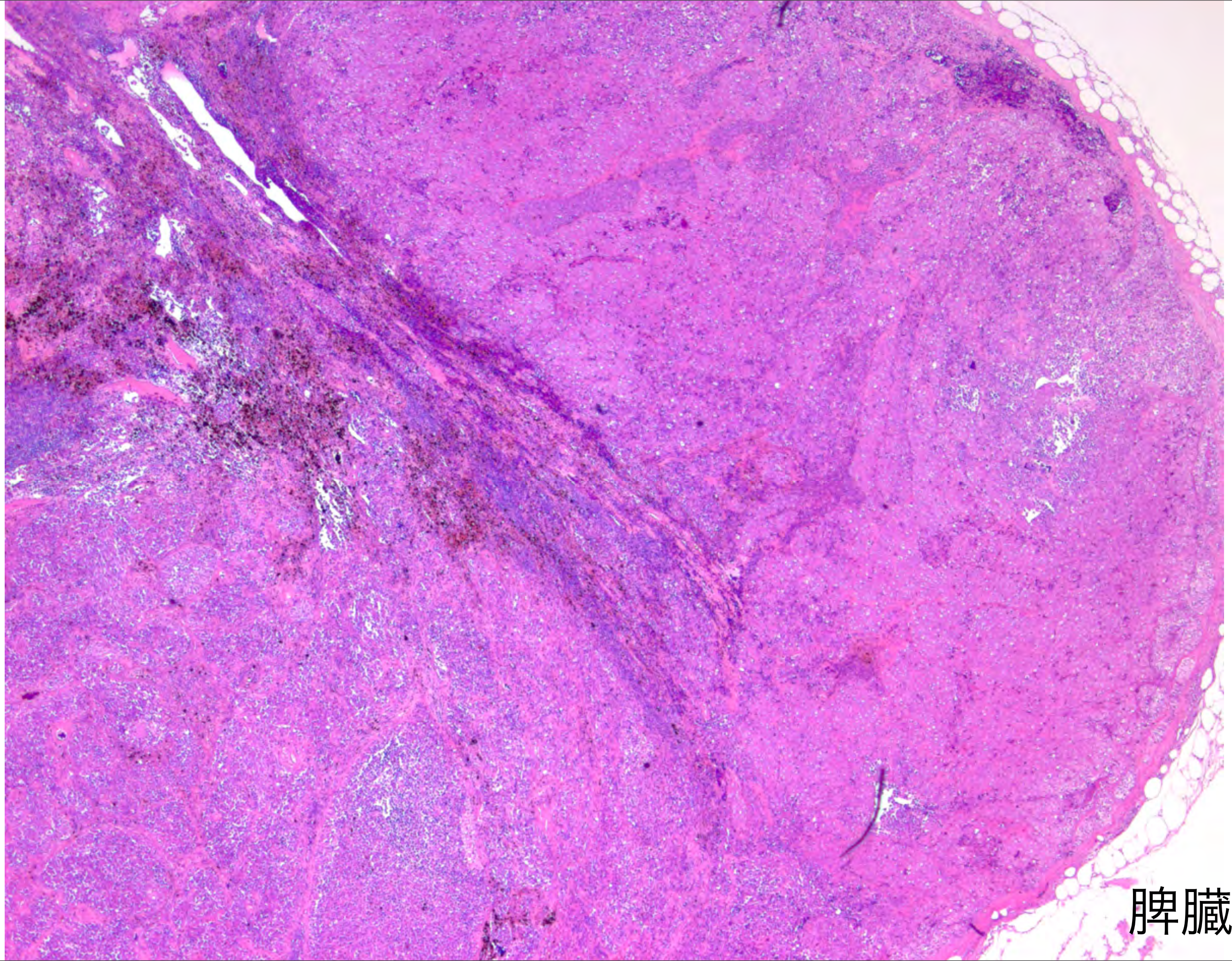
リンパ節転移例

混合腫瘍の転移

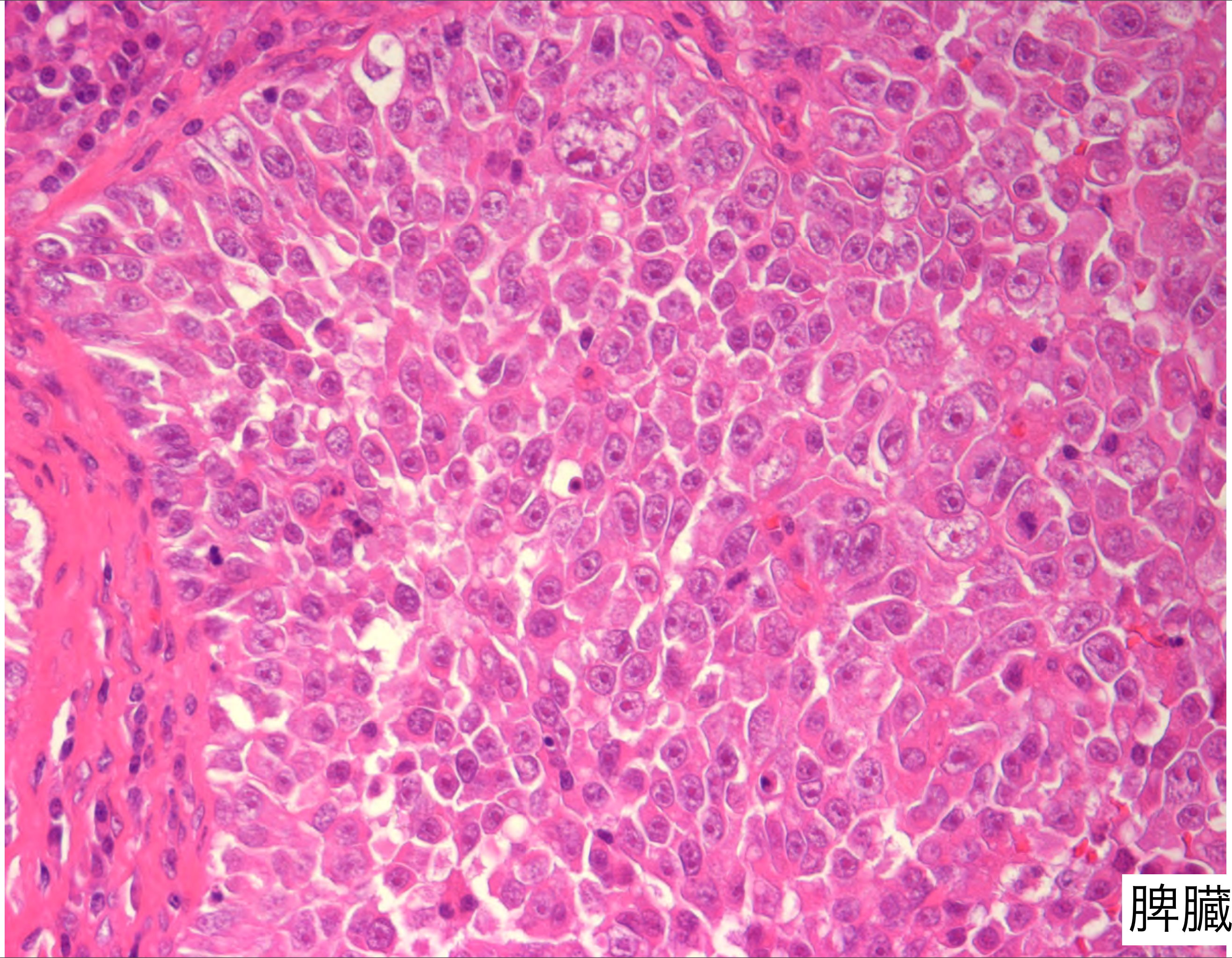


精巣





脾臟



脾臟

3. 過形成と腫瘍との鑑別

明確な線引きが可能か

- 精細管内に増殖する精上皮、セルトリ細胞
- 精細管間の間細胞の増殖

No.7 イヌの精巣

動物：マルチーズ、年齢不詳

組織所見等：

腫大していた左精巣は間細胞由来腫瘍細胞の増殖巣（1cm以上）が2個存在し、双方とも血液や好酸性漿液が貯留した大小の嚢胞が認められた。腫瘍細胞は核小体明瞭な類円形核と微細顆粒を含む広い好酸性細胞質を有し、異型性は弱く、分裂像は少なかった。

討議希望事項：過形成か腫瘍か

委員の意見

投票結果

間細胞腫 9

間質胞過形成 2

- ・少なくとも腫瘍の場合は周囲精細管を圧迫萎縮する像がみられる
- ・びまん性増殖のパターンとは異なり、今回は明らかな結節状増殖を示しており、初期の腫瘍性病変と考えた
- ・間細胞の hyperplasia と tumor の鑑別は難しく、自己裁量で判断するしかないと思います。成書 (McEntee, K. Reproductive Pathology of Domestic Mammals, 1990) では肉眼的に確認できる結節はすべて腫瘍と判断しているとの記載があり、これを参考にしました。しかし、本例の結節には明瞭な被膜はなくどっちでもよいと思いました。他の文献では両者を 1 cm 以下と 1 cm 以上で単純に区別していたこともあったようです。標本内にもう少し小さい増殖巣がありますが、こちらは明瞭な結節ではないことから過形成と思います。
- ・ラットの間細胞腫初期は、本例とよく似た組織像で、結節状に増殖する
- ・病変の境界が不明瞭で、病変内に本来の精細管が含まれているため。腫瘍性増殖とは判断せず、過形成と判断します。

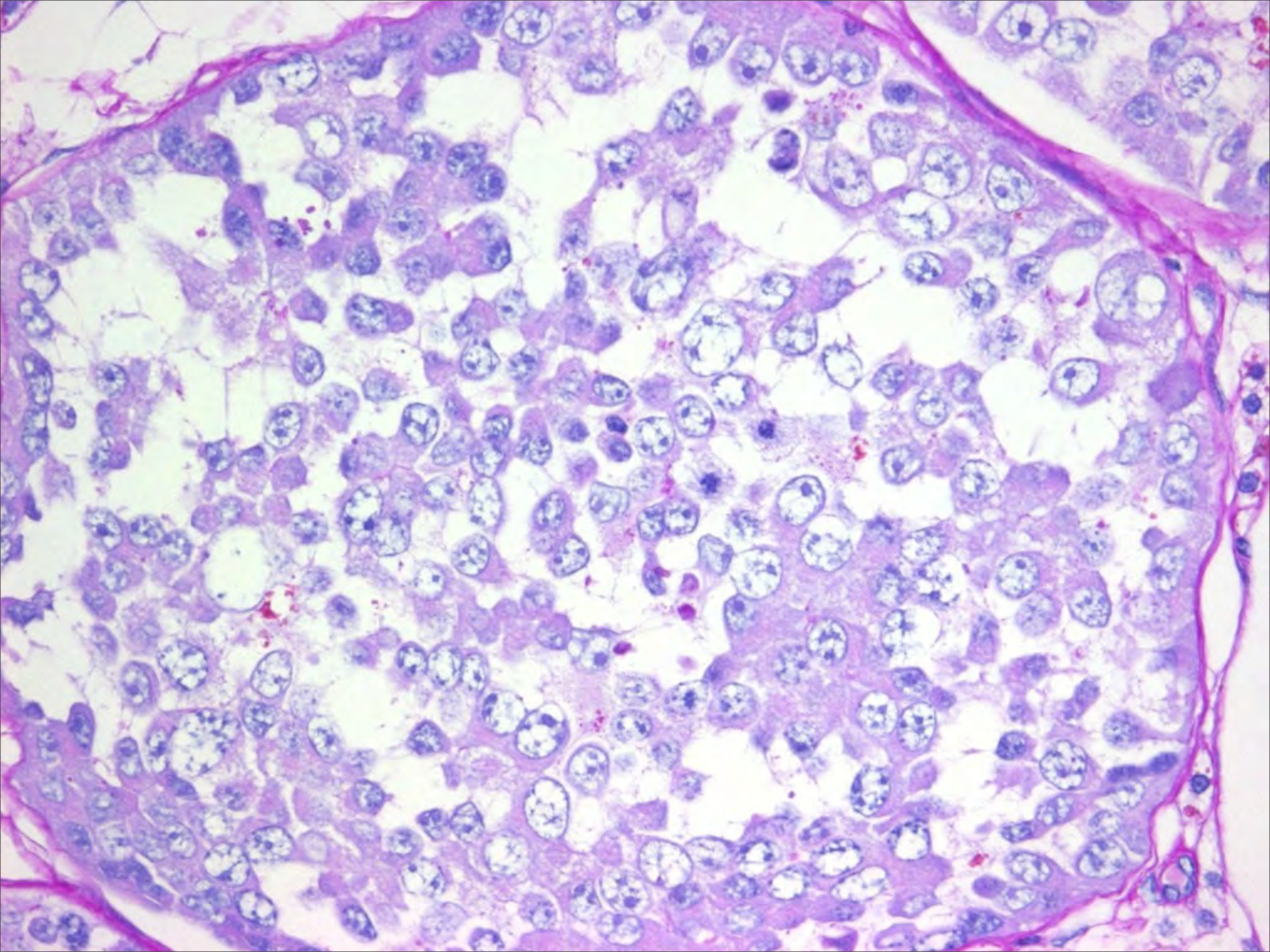
No.8 イヌの精巣

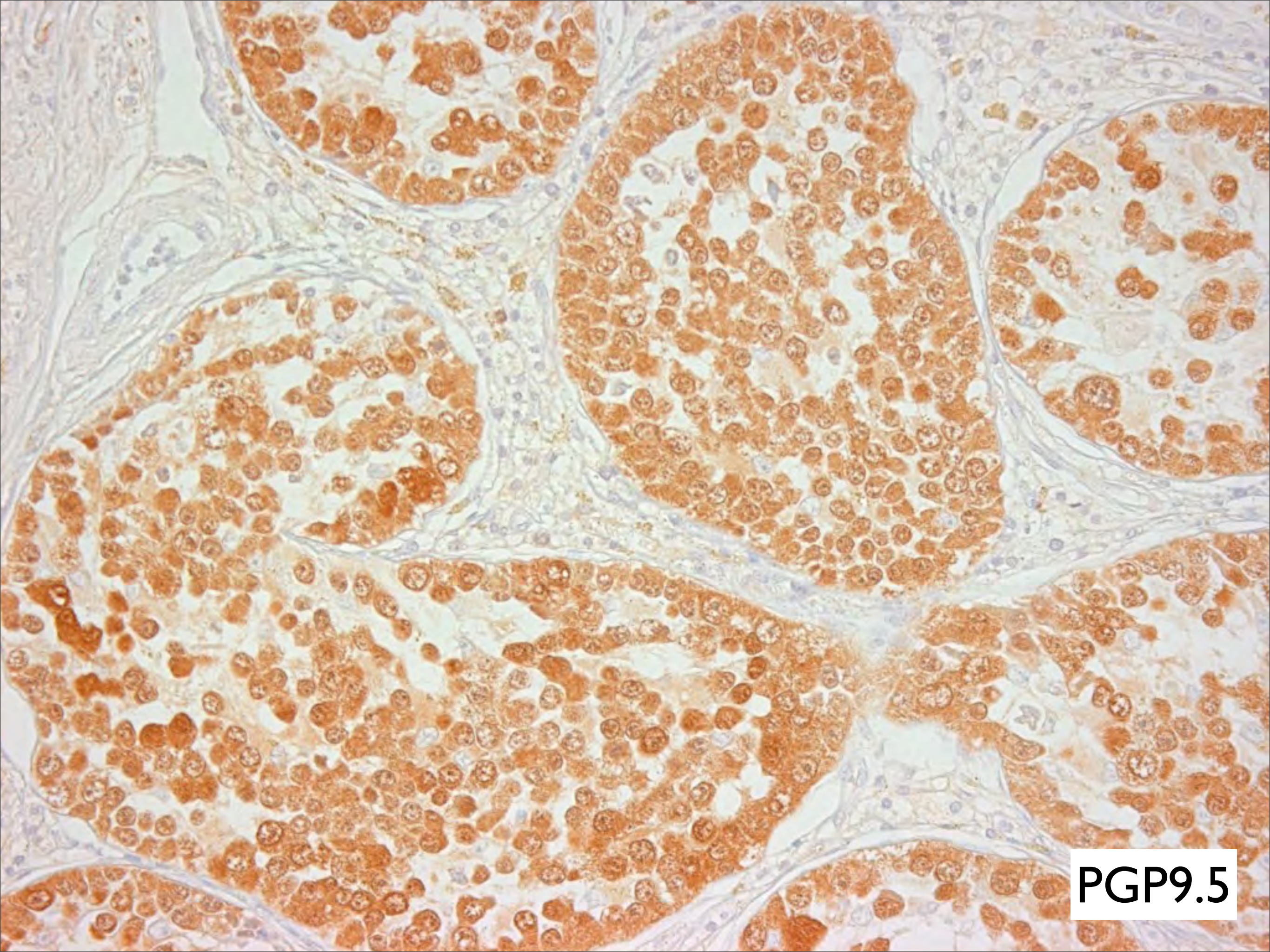
動物：シェトランドシープドック、12歳

所見：右精巣には肉眼的には結節はない。組織学的には萎縮した精細管に混じって、精細管内でセルトリ細胞の増殖および胚細胞の増殖をみとめる。

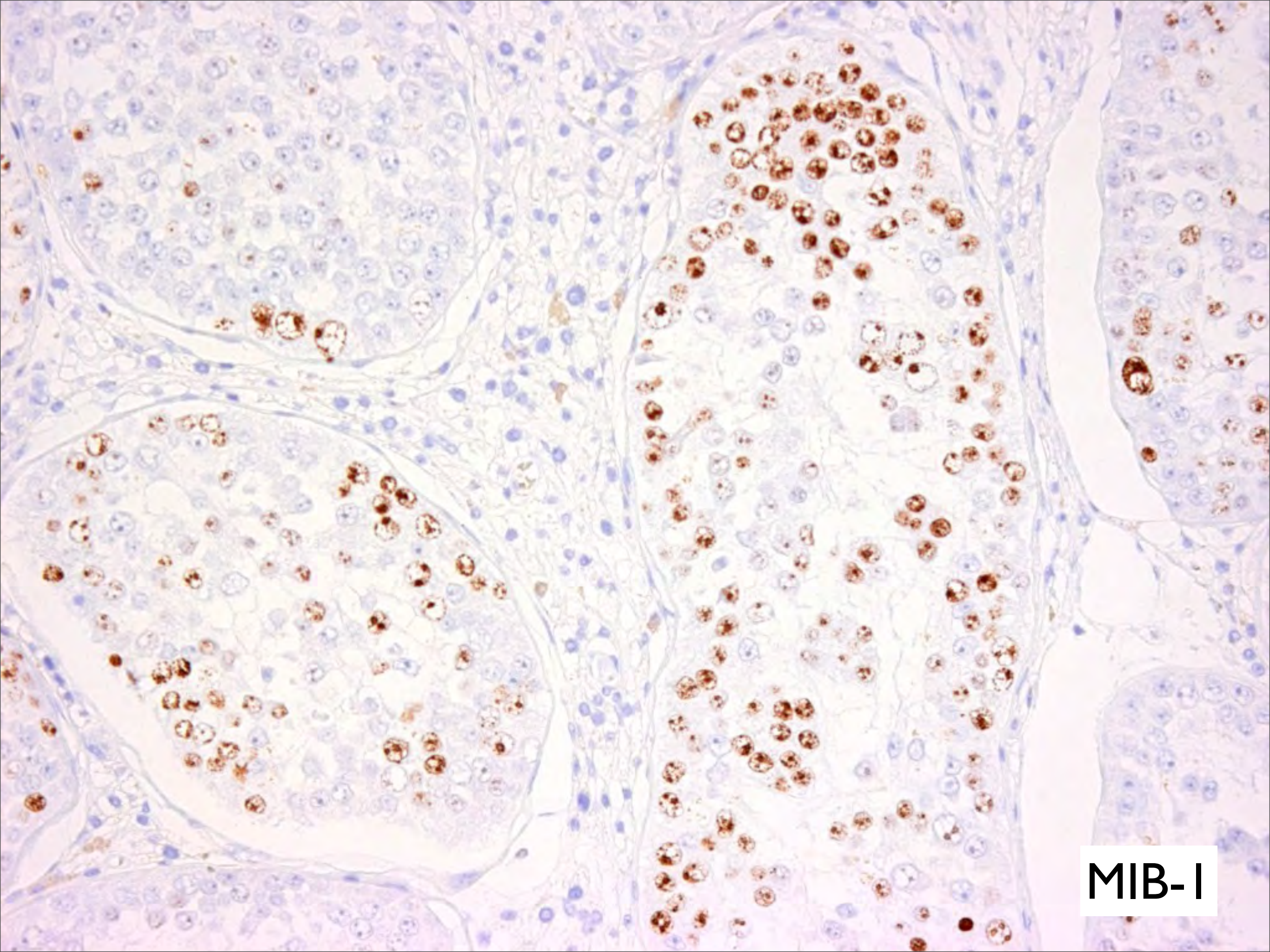
討議希望事項：

- 1.セルトリ細胞腫と判断すべきか
- 2.精上皮腫は、どの段階から腫瘍と判断すべきか

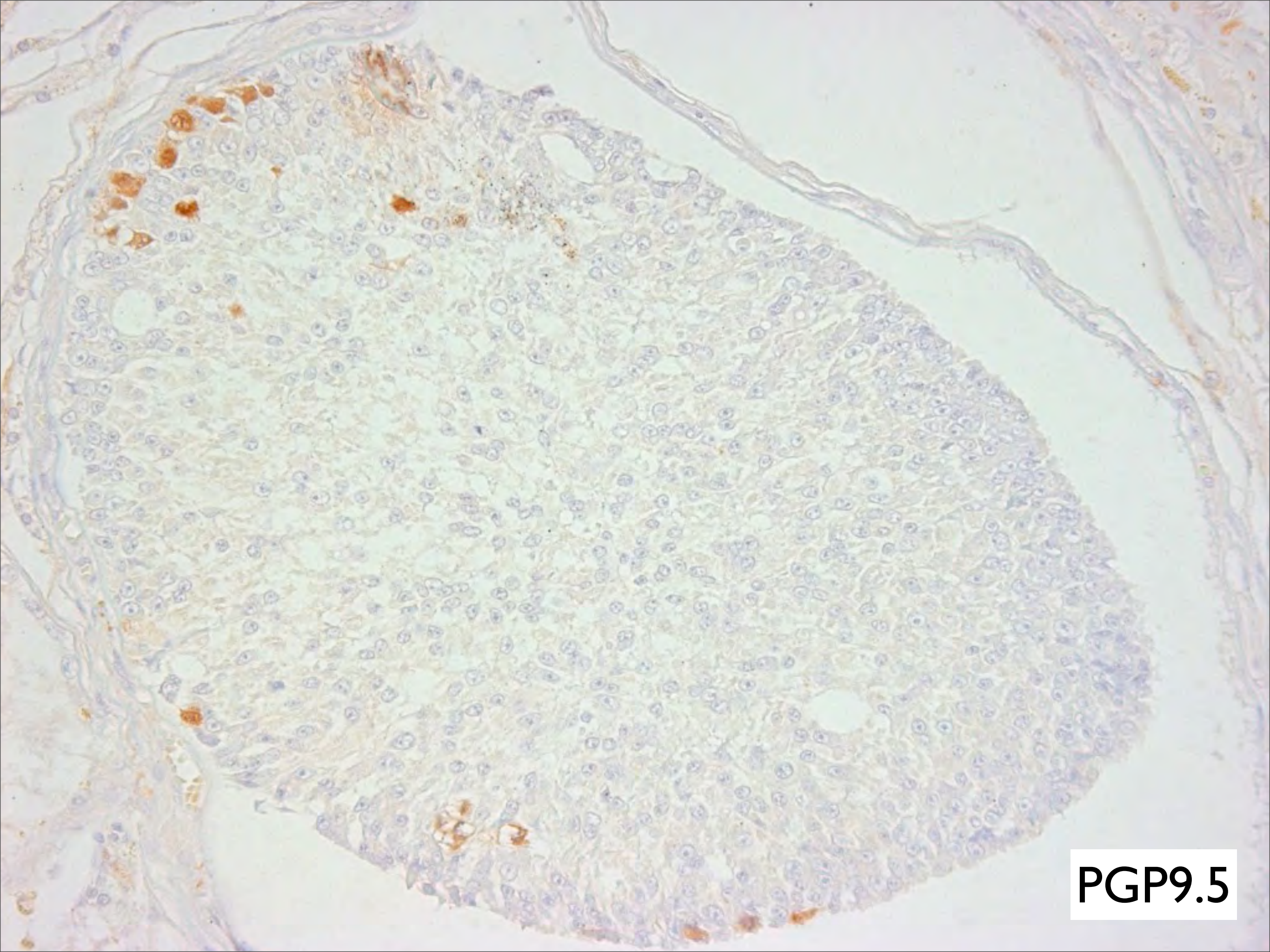




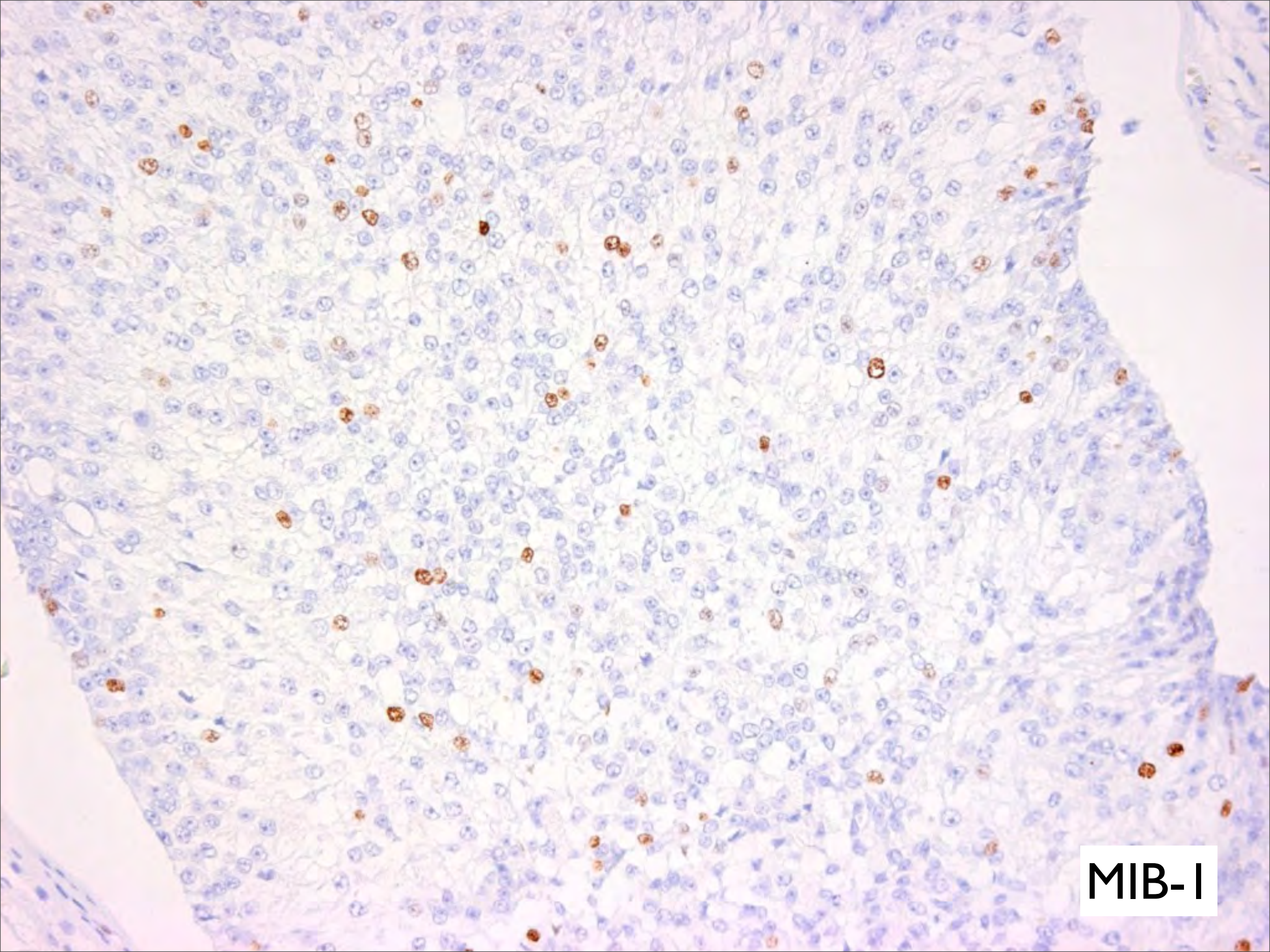
PGP9.5



MIB-1



PGP9.5



MIB-1

委員の意見

投票結果

管内セルトリ細胞腫, 管内精上皮腫 5

管内精上皮腫 5

管内セルトリ細胞腫 5

間細胞過形成 1

セルトリ細胞過形成 1

精巣変性（萎縮） 2

- ・セルトリ細胞腫の明瞭な病巣ではないので腫瘍とみませんでした。
- ・腫瘍性ではなく変性した曲精細管内にセルトリ細胞が残存している
- ・萎縮精巣組織内の精細管腔内ではセルトリ細胞腫の判断が可能
- ・精上皮腫はどの段階から腫瘍と判断すべきか。どの程度精細管内を占めているかで見えていますが、切片ごとに変わるかもしれないので基準を設けるのは難しく意義もあまり感じられません。自己裁量とし、重要所見を臨床側に伝えることでカバーするしかないと思います。
- ・腫大の認められない精巣に同様病変をしばしば経験しますが、これらの細胞に過形成という概念を適応すべきか疑問であるため、数本の精細管内での管内性増殖のみの場合、初期の腫瘍病変（精巣摘出によって予後は良好）と診断

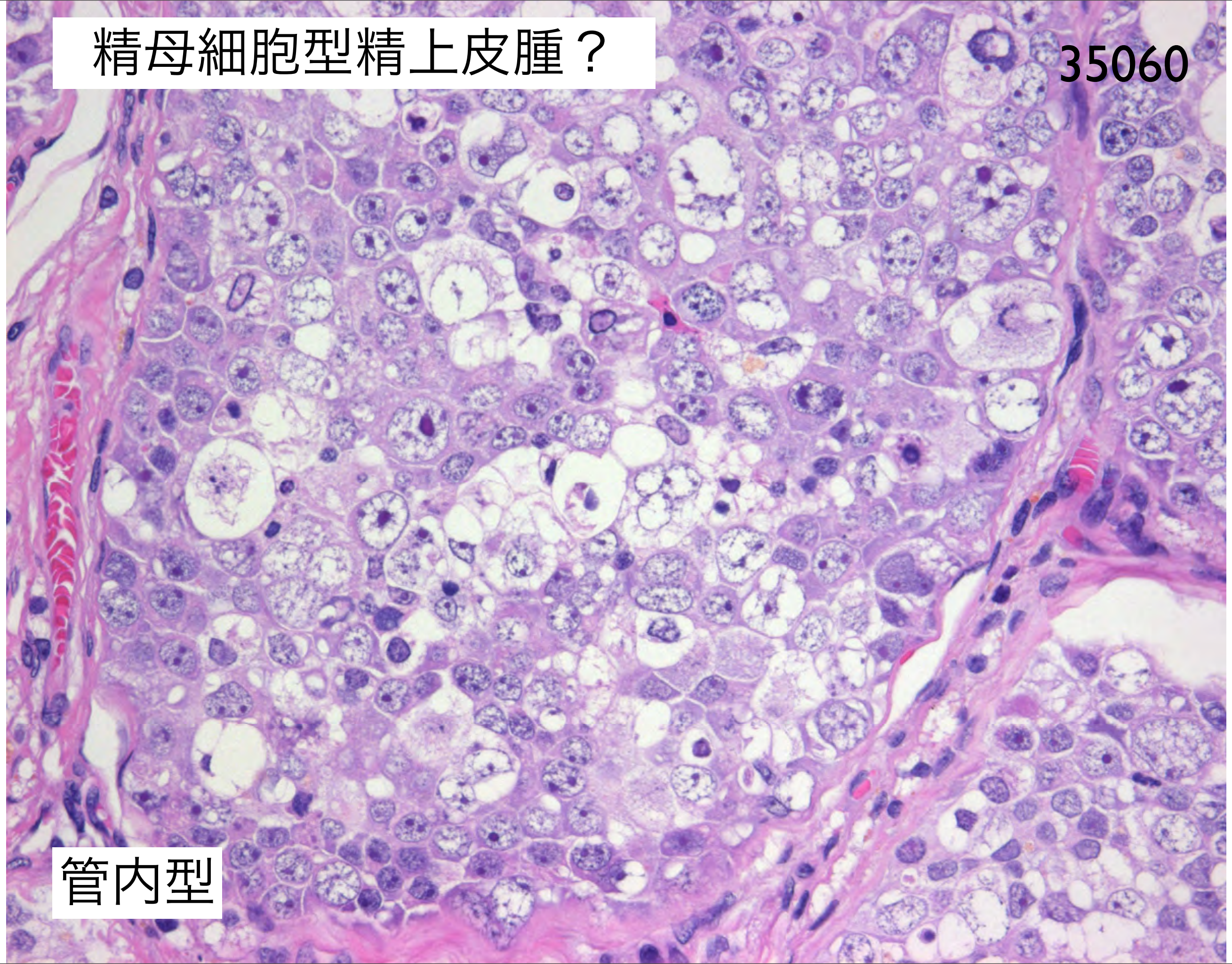
4. 精上皮腫をヒトと同様に定型と精母細胞性に分類する必要性はあるのか。

ヒトの分類

| | | 細胞 | 核 | 細胞質 | リンパ球 浸潤 |
|---------------|-------------|-------------|---|----------------------------|------------|
| 定型的 精上皮腫 | 管内性 びまん性 | 大型 | 類円形クロマチンパターンは 様々 | 淡明 PAS陽性 | あり |
| 精母細胞型 精上皮腫 | 管内性 | 大 中 小 | 大型：クロマチンが細繊維状 中型：クロマチン細顆粒状 小型：濃縮したクロマチン | 好酸性 好酸性 乏しい PAS陰性 | なし |

精母細胞型精上皮腫？

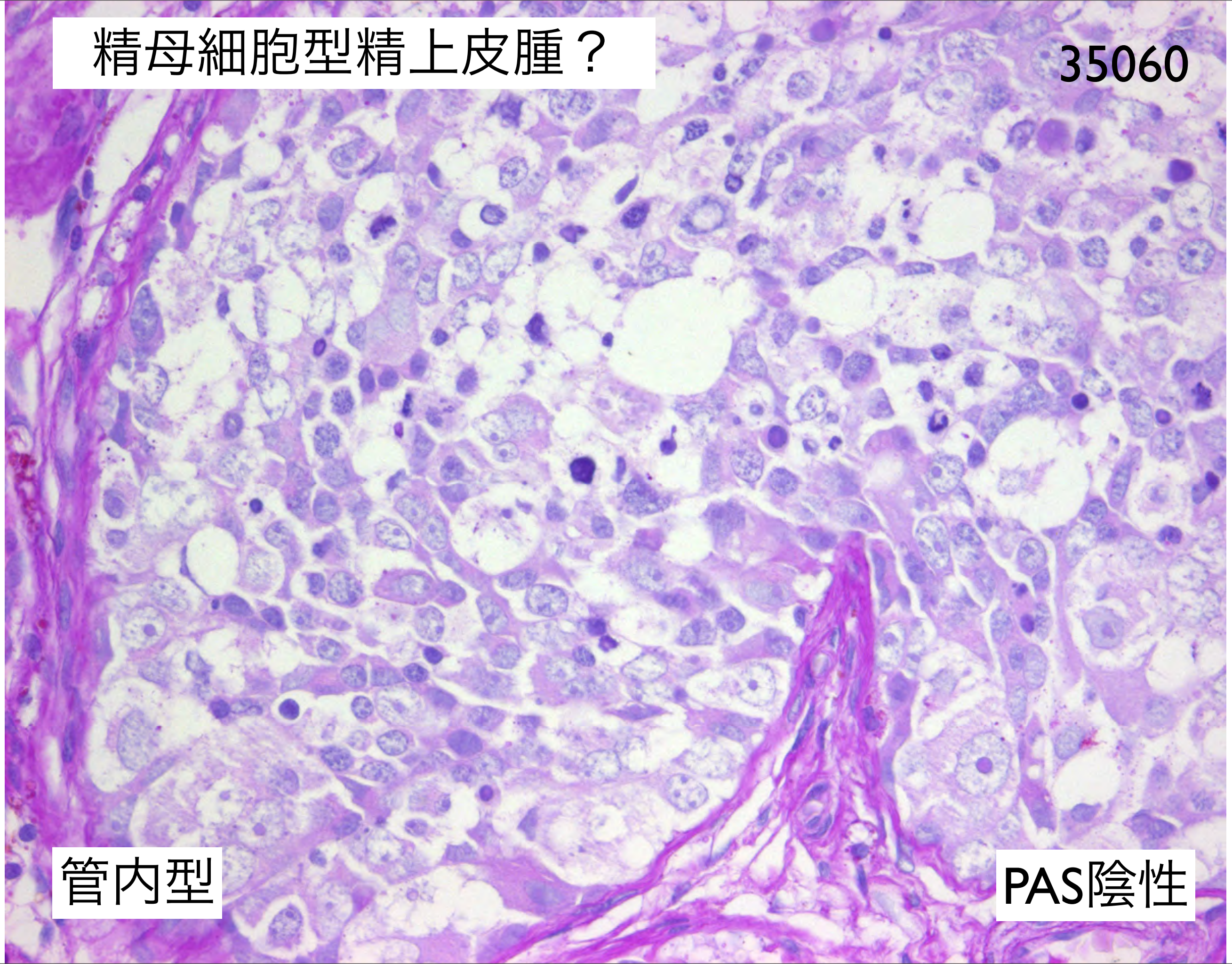
35060



管内型

精母細胞型精上皮腫？

35060



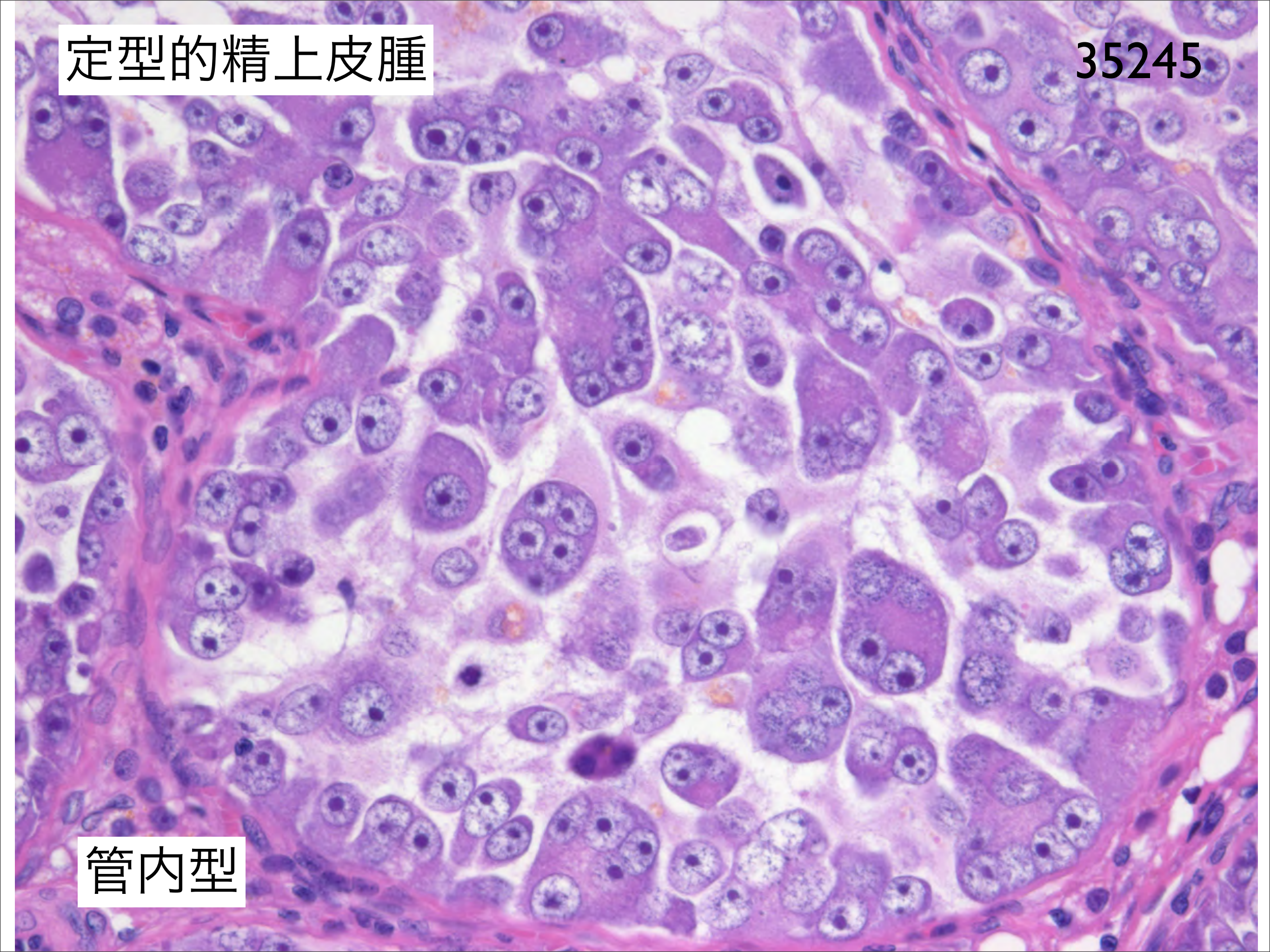
管内型

PAS陰性

定型的精上皮腫

35245

管内型

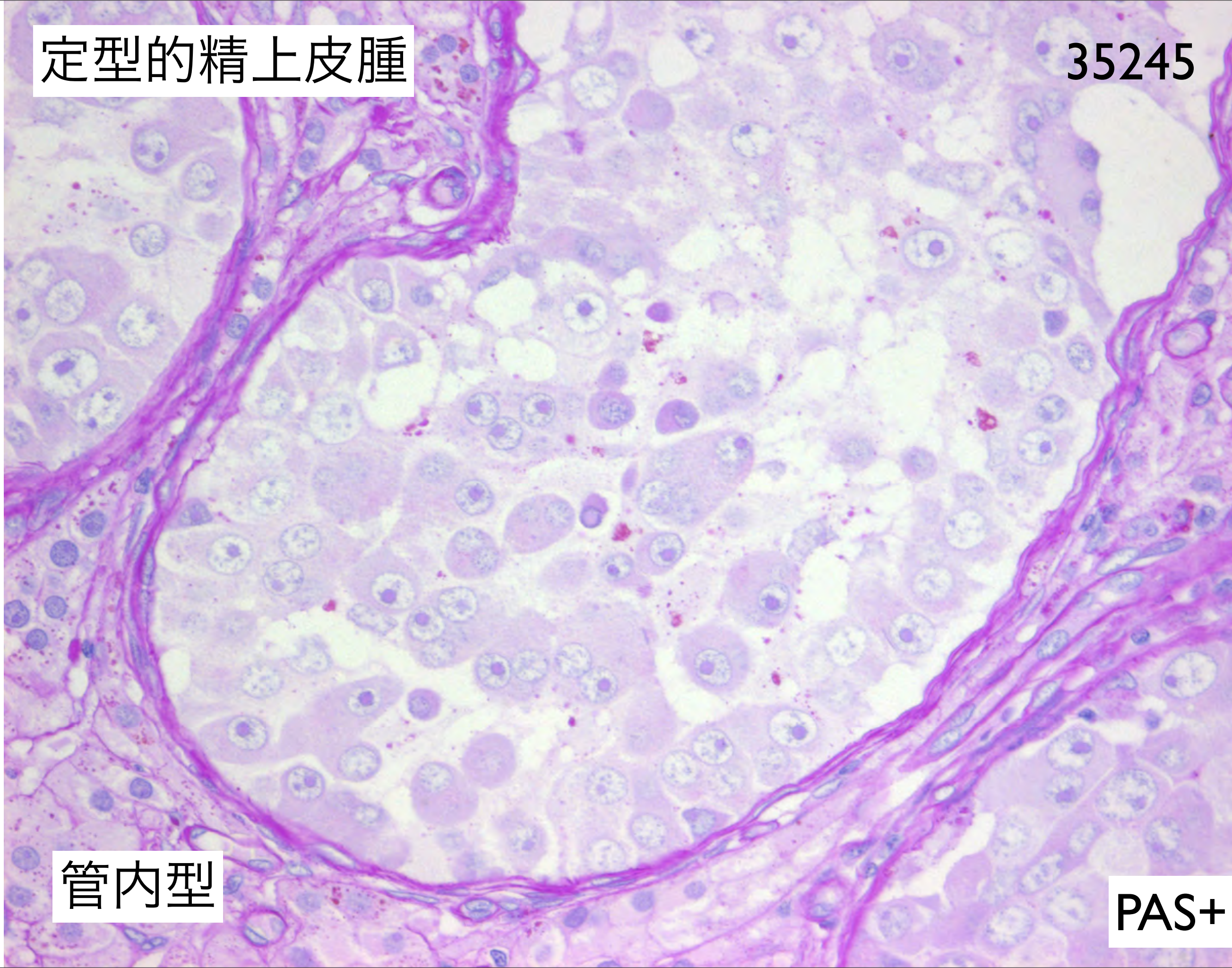


定型的精上皮腫

35245

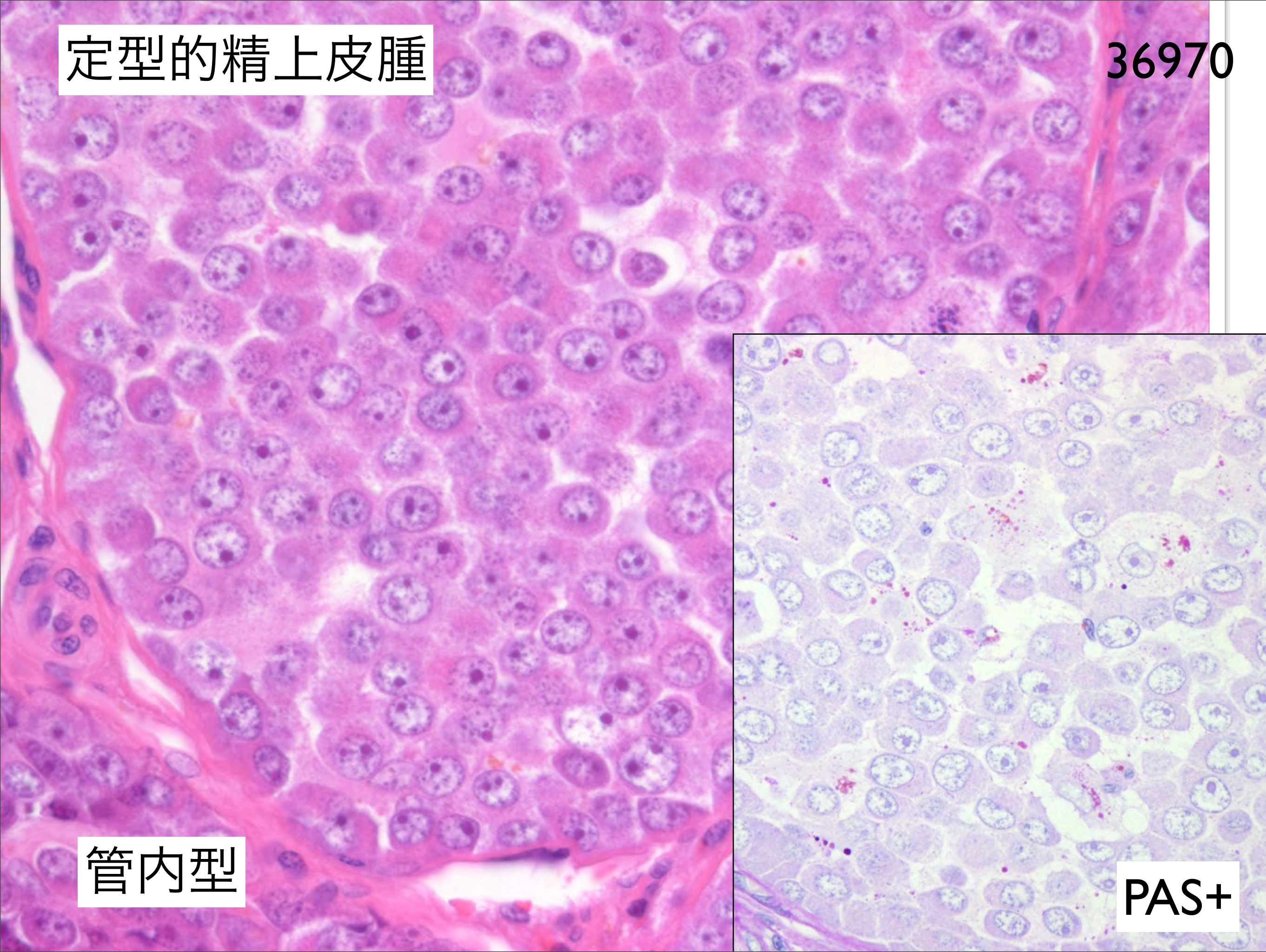
管内型

PAS+



定型的精上皮腫

36970

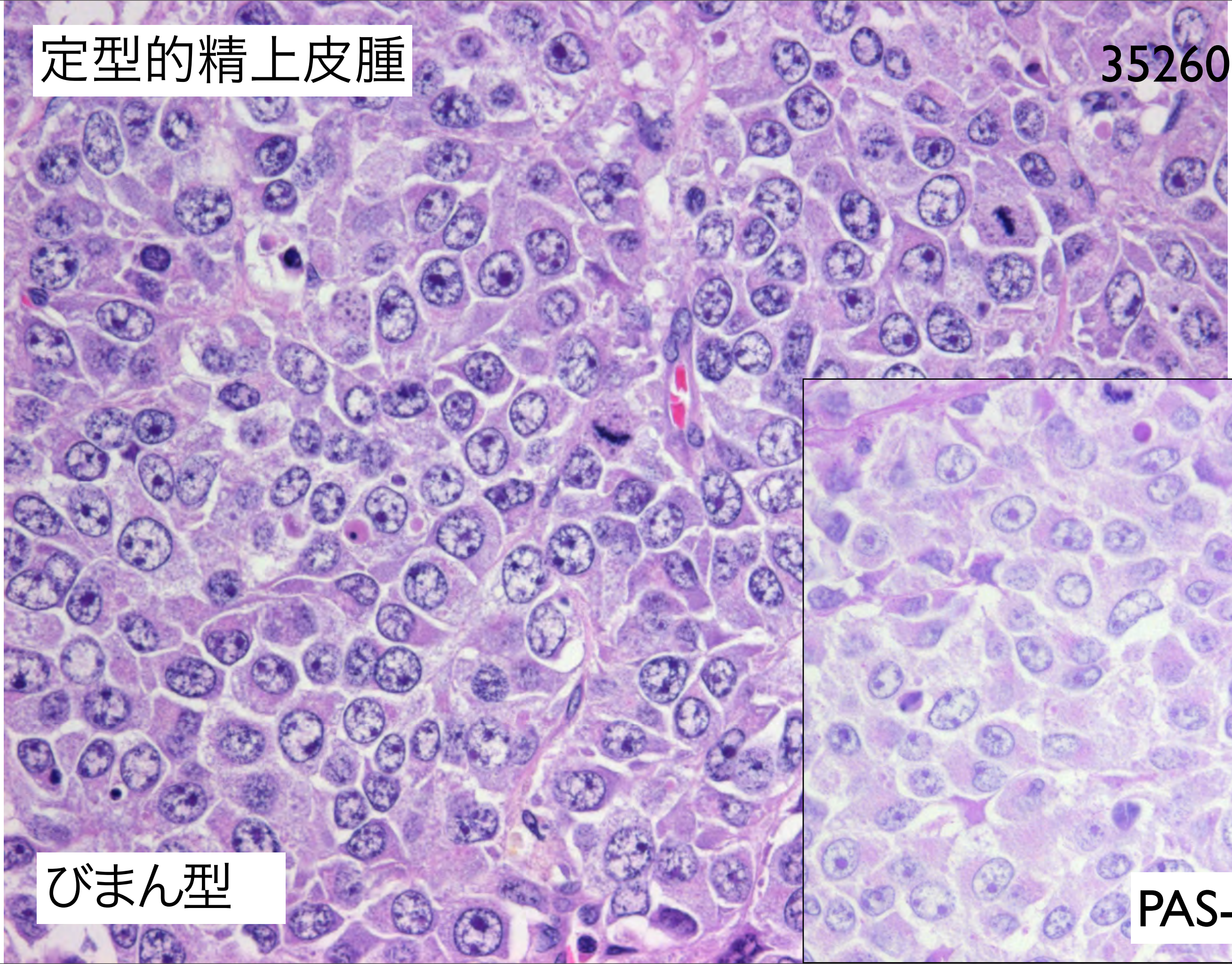


管内型

PAS+

定型の精上皮腫

35260



びまん型

PAS-

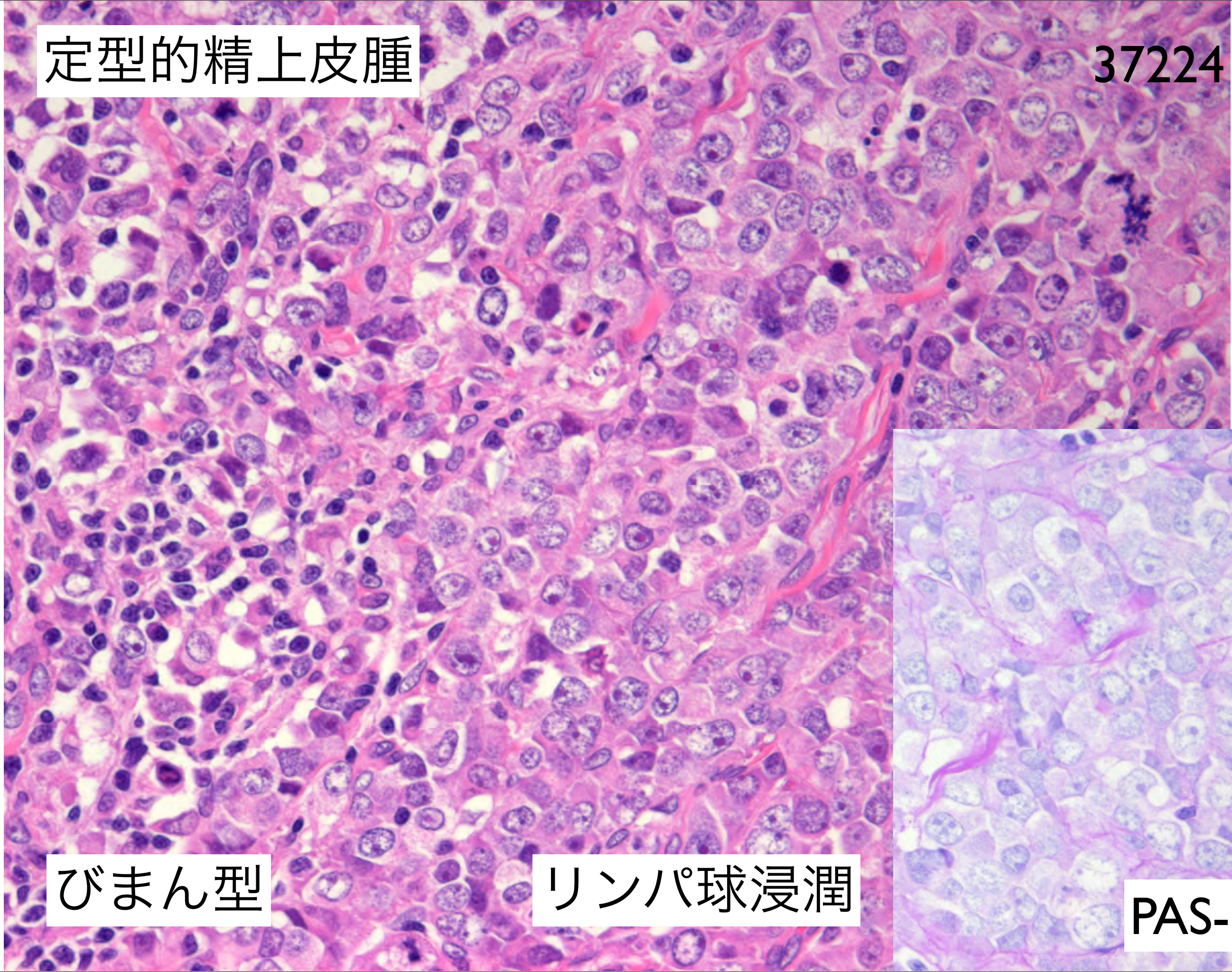
定型的精上皮腫

37224

びまん型

リンパ球浸潤

PAS-



問題点

1. いろいろな系統の細胞が混在する腫瘍をどのように診断するか。細かく所見を分けて診断に反映する必要性があるのか。
2. 転移する腫瘍と転移しない腫瘍の見極めをいかにするか。脈管侵襲像はしばしばみられる所見だが、転移例は少数にすぎない。
3. 過形成と腫瘍との鑑別。明確な線引きが可能か。
4. 精上皮腫をヒトと同様に定型と精母細胞性に分類する必要性はあるのか。