

精巣腫瘍寛解後 β hCG が長期低値陽性を示した 2 例滝沢 明利, 三浦 猛, 藤浪 潔, 長田 裕
神奈川県立がんセンター泌尿器科

TWO CASES OF TESTICULAR CANCER WITH LOW HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN (hCG) LEVELS AFTER TREATMENT

Akitoshi TAKIZAWA, Takeshi MIURA, Kiyoshi FUJINAMI and Yutaka OSADA
The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center

Some patients with testicular cancer exhibit low human chorionic gonadotropin (hCG) levels even after successful treatment. We report 2 patients with testicular cancer (2 non-seminomatous germ cell tumors [NSGCTs]) and low β hCG levels with no recurrence after successful treatment. The first patient is a 45-year-old man with pulmonary and retroperitoneal lymph node metastases. During the first chemotherapy the hCG level decreased but remained at a low level. Salvage chemotherapy had no effect on the hCG level, but a low β hCG level persisted for 16 months. The second case is a 19-year-old man with testicular cancer with retroperitoneal lymph node metastases. The patient underwent an operation for residual masses after chemotherapy. Pathological findings showed necrotic tissue, and a low β hCG level persist for 160 months. A low hCG level does not necessarily mean residual malignancy. Patients with a low hCG level should be managed carefully avoiding needless treatment.

(Hinyokika Kiyo 51 : 479-482, 2005)

Key words : Testicular cancer, Human chorionic gonadotropin

緒 言

進行性精巣腫瘍で、臨床的に寛解と思われるも human chorionic gonadotropin (以下 hCG) / β hCG が完全に陰性化せず判断に苦慮する場合がある。追加治療で陰性化が得られなくても、無治療経過観察にて腫瘍の増大/マーカーが上昇しない場合には寛解と判断されるが hCG / β hCG が陰性化しない原因は不明である。このような症例では不要な治療が施行される場合もあり、系統的な鑑別法や分類の確立が望まれる。われわれは、臨床的に寛解と思われるが β hCG が長期間低値変動する 2 例を経験したので報告する。なお測定アッセイは hCG が HCG 「SRL」 (SRL 社), β hCG は ボールエルザ F- β hCG キット (CIS 社) を使用した。

対象と方法

症例 1

患者 : 45 歳

診断 : 左精巣腫瘍, NSGCT (成熟奇形腫, 胎児性癌, 卵黄嚢腫瘍)

病期 : stage IIIB2 (後腹膜 2 cm, 肺 3~5 cm の多発転移), International germ cell consensus classification (以下 IGCC 分類) : 予後良好群

診断時マーカー : alpha fetoprotein (以下 AFP) 99

ng/ml, hCG 1,300 mIU/ml, β hCG 5.1 ng/ml

現病歴 : 2002年11月29日高位精巣摘除術施行。12月13日より化学療法として PEB (CDDP + VP-16 + BLM) 3 コース, PE 2 コース施行により腫瘍は著明に縮小 (5 cm → 3 mm, 縮小率 94%), AFP, hCG とともに順調に陰性化するも, β hCG が 3 コース以降低値で変動した。救済化学療法として TIP (TXT + IFM + CDDP) 2 コース, 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (IFM + VP-16 + CBDCA) 1 コースを施行するも, β hCG は不変。無治療経過観察にて以後 16 カ月, β hCG のみ低値変動 (< 0.1 ~ 0.4 ng/ml) を持続しているが再発は認めない (Fig. 1)。

寛解後経過観察時検査所見 : 血中 hCG < 0.4 mIU/ml, 血中 β hCG : 0.2 ng/ml, 尿中 β hCG : < 0.1 ng/ml, 総テストステロン : 0.1 ng/ml (基準値 : 2.0 ~ 7.6 ng/ml), luteinizing hormone (以下 LH) : 19.4 mIU/ml (基準値 : 1.22 ~ 7.05 mIU/ml), follicle-stimulating hormone (以下 FSH) : 47.4 mIU/ml (基準値 : 2.0 ~ 8.3 mIU/ml)。

症例 2

患者 : 19 歳

診断 : 左精巣腫瘍, NSGCT (胎児性癌, セミノーマ)

病期 : stage IIA (後腹膜 1.3 cm), IGCC 分類 : 中間群

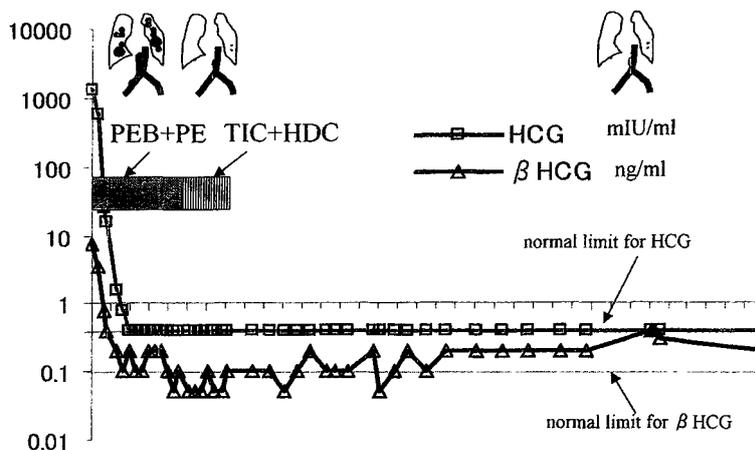


Fig. 1. Case 1.

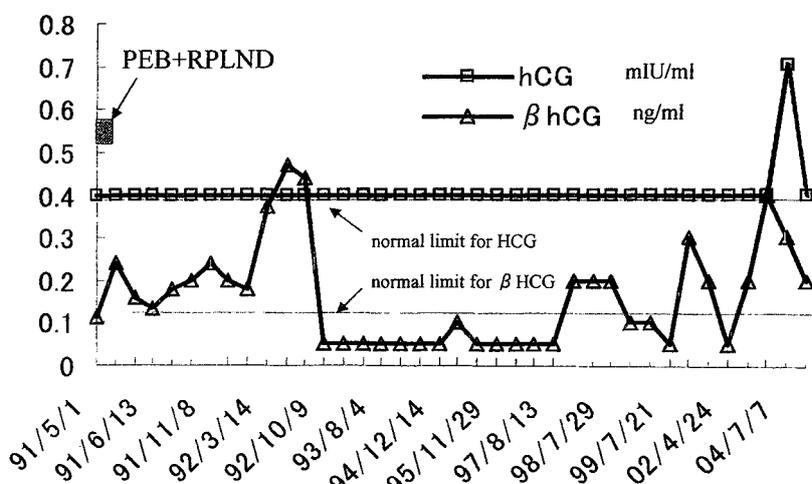


Fig. 2. Case 2. HDC: high dose chemotherapy. RPLND: retroperitoneal lymph node dissection.

診断時マーカー: AFP 80,000 ng/ml, hCG 7.4 mIU/ml, β hCG 0.41 ng/ml

現病歴: 1990年3月16日高位精巣摘除術施行。4月2日より初期化学療法 PEB3 コース施行。AFP, hCGとも順調に陰性化するも, β hCGは低値で変動した。腫瘍は画像上NCであり1990年6月26日後腹膜リンパ節郭清施行, 残腫瘍は壊死組織であった。無治療経過観察以後160カ月, β hCGは低値変動($<0.1\sim 0.44$ ng/ml)を持続している。一時HCGも陽性化したすがすぐに陰性化し, 以後再発は認めない (Fig. 2)。

寛解後経過観察時検査所見: 血中 hCG <0.4 mIU/ml, 血中 β hCG: 0.37 ng/ml, 尿中 β hCG: 0.7 ng/ml, 総テストステロン: 3.4 ng/ml, LH: 9.2 mIU/ml, FSH: 20.5 mIU/ml

考 察

進行性精巣腫瘍において, 臨床上寛解と思われても腫瘍マーカーが完全に陰性化せず判断に苦慮する症例を経験することがある。AFP陽性例ではレクチン分画測定により肝臓由来の良性AFPと悪性AFPとが鑑別が可能である¹⁾ 一方HCG/ β hCG陽性例では, 深

い議論がないままLHの交差が原因とされてきた。しかし, 近年のアッセイでは去勢時のLH値(正常の約10倍)程度では交差はない^{2,3)}と報告されている。また日本ではhCGおよび β hCGは, それぞれ intact hCG, 遊離 β hCGのみを測定しているアッセイが多く, それぞれの臨床的意義も若干異なる⁴⁾ Intact hCGは α 分画と β 分画が結合した分子のみを, 遊離 β hCGは β 分画が単独で遊離し存在する分子のみを認識しており, 互いに交差性はない。一方, 米国ではhCG/ β hCGの区別は曖昧で, 他のhCG関連分子をすべて認識するtotal HCGを測定している場合が多く, 注意が必要である。われわれはhCGのみ低値陽性を示す症例も経験しているが, 今回は β hCGが低値陽性を示す2例を報告した。

hCG低値陽性例は, 絨毛性疾患では不要な治療が行われる症例が問題となり⁵⁾, 米国では照会サービス (www.hcglab.com) やアッセイの標準化が試みられ⁶⁾, 国際絨毛性疾患会議では, 1) 偽陽性, 2) 鎮静化した絨毛性疾患, 3) 原因不明, 4) 下垂体腺腫に分類し, 注意を呼びかけている⁷⁾ われわれの症例でも結果的に不要と思われる救済治療が施行されており, 精巣腫

Table 1. Classification and characteristics of low-level hCG in testicular cancer after treatment

	由来臓器	他のアッセイ	尿中hCG	テストステロン値	hCG 値		
					性ホルモン/ GnRH 投与	無治療経過 観察	救済治療
malignant hCG	残存癌	+	+	不問	→	↑	↓
phantom hCG	(偽陽性)	-~±	-	不問	→	→	↓/→
pituitary hCG	正常下垂体	+	+	↓	↓	→	→
quiescent hCG	良性絨毛性細胞	+	+	不問	→?	→/10%再発	→

GnRH: gonadotropin releasing hormone

瘍においても系統的な鑑別が必要と考える。

HCG の偽陽性は、動物 (マウスやウサギなど) 由来の標識抗体が血中の抗動物抗体に結合して生じる。米国のアッセイは偽陽性が多く、救済療法による免疫の低下で hCG の血中濃度が一時的に低下する場合があります、さらに判断を困難にしている⁸⁾ 本邦のアッセイは対策が講じられており偽陽性は少ないと思われる。偽陽性では尿中 hCG は陰性となることが鑑別になる。尿中 hCG による鑑別の際は血清と同じアッセイまたは β コアフラグメント (以下 β CF) を測定することが望ましい。なお β CF は hCG の尿中最終代謝産物であり、陽性は β 分画を有する hCG 関連分子 (遊離 β hCG, intact hCG を含む) が血清中に存在することを示す。

一方、寛解状態にあつて血中および尿中で hCG が検出される場合は、下垂体および鎮静化した絨毛細胞由来と考えられている。下垂体由来の hCG は性功能低下例 (閉経後女性, 高齢男性など) で微量に産生されており⁹⁾, 両側精巣摘除例や化学療法後性腺機能障害例でも産生されている可能性がある。性ホルモンや gonadotropin releasing hormone (以下 GnRH) の投与により分泌が抑制されることが知られており^{10,11)}, 鑑別に有用と思われる。精巣腫瘍でも HCG 低値陽性例で性ホルモン投与により hCG が低下した症例が報告されており^{4,12)}, これらは下垂体由来と思われる。また、治療後良性/鎮静化した絨毛性細胞由来 hCG は、概念的な分類であり組織学的には証明されていない。約10%が数年後再発を来すといわれ⁷⁾, 長期経過観察が推奨されている。

症例1は尿中 β hCG は検出されず、性腺機能障害も認めており、偽陽性または下垂体由来の β hCG と思われる。また症例2は血清 hCG が一時陽性化し、尿中 β hCG も検出しているが性腺機能障害はないため、鎮静化した絨毛細胞由来の β hCG と考えられる。しかし、いずれも前述のとおり確定診断は困難のため、引き続き定期的な経過観察を続けていく予定である。なお、今回性ホルモン投与による鑑別は施行していないが、治療方針上、判断に苦慮した場合には施行すべきと考えている。

絨毛性疾患では鎮静化した絨毛性疾患が再燃した場合、HCG の主体が intact hCG から過糖化 hCG になることが鑑別に有用との報告がある⁷⁾ 精巣腫瘍でも過糖化 hCG 測定、悪性 hCG の鑑別に有用となる可能性がある。本邦では過糖化 hCG 測定は測定できないが、過糖化 hCG などの関連分子を検出できる total hCG アッセイによる管理は有用と思われる⁷⁾

以上を踏まえて、分類、鑑別を表に示す (Table 1)。HCG 低値陽性で判断に苦慮した場合、すぐに救済治療を施行せず、1) 他のアッセイによる測定、2) 尿中 hCG/ β CF, 3) 血中テストステロン値、4) 治療中断による嚴重経過観察、5) 性ホルモン投与による hCG の変動などを考慮して判断することが望ましい。

文 献

- 1) Kamoto T, Satomura S, Yoshiki T, et al.: Lectin reactive α -Fetoprotein (AFP-L 3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* **32**: 472-476, 2002
- 2) 増本眞美, 太田敦美, 竹下栄子, ほか: AIA-21 によるヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の測定. *臨検機器・試薬* **24**: 125-130, 2001
- 3) 菅原由人, 伊藤節子, 太田敦美, ほか: モノクローナル抗体を用いた IRMA 法による free hCG- β 測定の基礎的および臨床的検討. *臨検機器・試薬* **14**: 467-474, 1991
- 4) Hoshi S, Suzuki K, Ishidoya S, et al.: Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG-beta in testicular tumor patients. *Int J Urol* **7**: 218-223, 2000
- 5) Cole LA, Shahabi S, Butler S, et al.: Utility of commonly used commercial hCG immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem* **47**: 308-315, 2001
- 6) Cole LA and Sutton JM: Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med* **49**: 545-553, 2004
- 7) Kohorn EI: What we know about low-level hCG: definition, classification and management. *J*

- Reprod Med **49**: 433-437, 2004
- 8) Rotmensch S and Cole LA: False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* **355**: 712-715, 2000
 - 9) 片上秀喜, 橋田誠一, 山口秀樹, ほか: 超高感度 hCG- β 測定法による CNS 胚細胞腫の診断と治療経過. *ホルモンと臨* **51**: 196-206, 2003
 - 10) Stenmn UH, Alftan H, Rantan T, et al.: Serum level of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* **64**: 730-736, 1987
 - 11) 金沢浩二, 青木陽一, 倉林 工, ほか: 血清 hCG-like substance が Buserelin 投与によって抑制される可能性—絨毛癌の寛解判定と関連して. *日産婦会誌* **44**: 1297-1300, 1992
 - 12) 下田直威, 藤枝信夫, 小暮輝明, ほか: 治療後に HCG および HCG- β が偽陽性を呈した胚細胞腫瘍の 1 例. *泌尿器外科* **8**: 1101-1103, 1995

(Received on December 27, 2004)

(Accepted on March 22, 2005)