

## セミノーマにおける HCG 陽性細胞について

あそか病院泌尿器科

後 藤 修 一

東京医科歯科大学泌尿器科学教室（主任：横川正之教授）

福 井 巖

横 川 正 之

東京医科歯科大学第一病理学教室（主任：畑山 茂教授）

青 木 望

神 山 隆 一

## HCG-POSITIVE CELLS IN SEMINOMA OF THE TESTIS

Shuichi GOTOH

*From the Department of Urology, Asoka Hospital*

Iwao FUKUI and Masayuki YOKOKAWA

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University**School of Medicine**(Director: Prof. M. Yokokawa)*

Nozomu AOKI and Ryuichi KAMIYAMA

*From the Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University**School of Medicine**(Director: Prof. S. Hatakeyama)*

In a retrospective study of 38 patients with pure seminoma, serum and urine levels of human chorionic gonadotropin (HCG) were measured and the cellular origin of HCG-like substance was searched using the technique of indirect immunoperoxidase on step sections of the tumors. Eight of the patients had elevated HCG in serum or urine, and 5 had HCG-positive cells in the sections of tumor specimens.

With this technique, two types of HCG-positive cells were identified, syncytiotrophoblastic giant cells (STGC) and mononuclear cells otherwise indistinguishable from seminoma cells. Patients in the present series responded well to conventional radiation therapy or cytotoxic chemotherapy and had a favorable outcome regardless of the presence of STGC or slightly elevated HCG levels.

**Key words:** Seminoma, HCG, Immunoperoxidase technique

## 緒 言

睾丸のセミノーマ症例においては血中 Alphafetoprotein (AFP) 値が陽性の場合には非セミノーマ成分の混在が確実であるといわれている。血中 Human

chorionic gonadotropin (HCG) 値の場合はついでみると転移性セミノーマのおおよそ40%の症例で陽性値を呈し<sup>1)</sup>、また剖検例の40%の転移巣には非セミノーマ成分が見出されることより<sup>2)</sup>、HCG 値陽性のセミノーマ原発巣にも非セミノーマ成分が混在している

可能性が常にある。したがって、睪丸腫瘍のすべてに言えることではあるが、血中の AFP 値や HCG 値が陽性のセミノーマ症例ではとくに多数の切片作製による組織学的検索が必要とされる理由である。しかしながら、HCG 値陽性のセミノーマの場合、免疫組織学的に HCG の局在を検索すると、非セミノーマ成分が含まれていなくても HCG の局在を示す細胞が認められることがあるのが知られている<sup>2)</sup> この細胞は一般に大型で多数の核を有し、絨毛癌における Syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) に類似の形態を示す。このことから STGC を有するセミノーマはセミノーマと非セミノーマとの間に介在するものとして病理学的にも興味をもたれているが、臨床像についてはなお未定の部分が多い。今回、われわれはセミノーマ 38 症例の摘除標本について間接 immunoperoxidase 法を用いて HCG 様物質陽性細胞の検索を試み、HCG 陽性細胞の形態、血中あるいは尿中の HCG 値との関連、および臨床的予後について検討し若干の知見を得たので報告する。

### 対象方法

1973年より1982年まで東京医科歯科大学泌尿器科で診断治療をおこなった38例のセミノーマ症例について1症例につき2~20枚、平均4枚の切片を作製し検索に供した。薄切切片を37℃で一晩放置後、脱パラフィン操作をおこなった。ついで0.01% Trypsin 溶液中に90分浸漬させ、0.3% 過酸化水素水メタノール液にて30分間処理し内因性 Peroxidase 反応を block した。それぞれ20倍希釈の第1抗体 (DAKO 社、抗 HCG うさぎ血清)、第2抗体 (DAKO 社、peroxidase 抱合抗うさぎ Immunoglobulins ブタ血清) をそれぞれ90分および60分間室温下で暴露させ、そのうち、過酸化水素水加 DAB 溶液で発色後、カラチ

ヘマトキシリンで核染色をおこなった。対照組織としてヒト胎盤、正常睪丸組織を用いた。

いわゆる marker としての HCG 値は、古い症例では尿中 HCG 値 (Sero-Test, Higonavis) を、最近の症例では血中  $\beta$ -HCG 値を用いた。

### 結 果

38症例を Table 1 のごとく stage 別に分け、HCG 値との関連性をみた。血中  $\beta$ -HCG 値は 1.0 ng/ml 以上、また尿中 HCG 値については 640 IU/l 以上を陽性とする、marker としての HCG 値陽性例は 8 例である。このうち stage I は 5 例 (62%)、stage II は 3 例 (38%) で stage との相関はみられなかった。いっぽう、組織内に HCG 様物質の局在を証明しえた症例は 5 例ありその詳細は Table 2 に示す。陽性細胞の形態は症例 2、4 ではセミノーマ組織中の一部分に血管成分を伴って存在する多核の巨細胞でいわゆる STGC と考えられる細胞であった (Fig. 1)。そして、症例 1 ではやや小型ではあるがやはり多核の細胞に HCG 様物質を認め (Fig. 2)、症例 3、5 では均一なセミノーマ組織中の単核のやや

Table 1. 38 seminoma patients:  
Relation of HCG value to clinical stage

Stage	Positive *	Negative	N.E.	Total
I	5 (3)#	22	1 (1)	28 (4)
II	3	6 (1)	1	10 (1)
III	0	0	0	0 (0)
Total	8 (3)	28 (1)	2 (1)	38 (5)

\* : Serum  $\beta$ -HCG  $\geq$  1.0ng/ml  
Urine HCG  $\geq$  640IU/l

# : Number in parentheses indicates patients with histologically positive HCG cells

Table 2. Seminoma patients with histologically positive localization of HCG

Case	Age	Stage	HCG value	Treatment	Follow up
1	41	I	N.E.	radiation	4y6m alive well
2	26	I	1280IU/l (urine)	chemotherapy (BLM,VCR,MTX)	4y alive well
3 *	75	IIa	40IU/l (urine)	radiation	2y11m died of myocardial infarction
4	27	I	$\beta$ -HCG 7.4ng/ml	chemotherapy (VCR,ADM,DDP)	1y alive well
5	37	I	$\beta$ -HCG 1.8ng/ml	radiation	1y4m alive well

\* : Anaplastic seminoma  
N.E. : Not examined

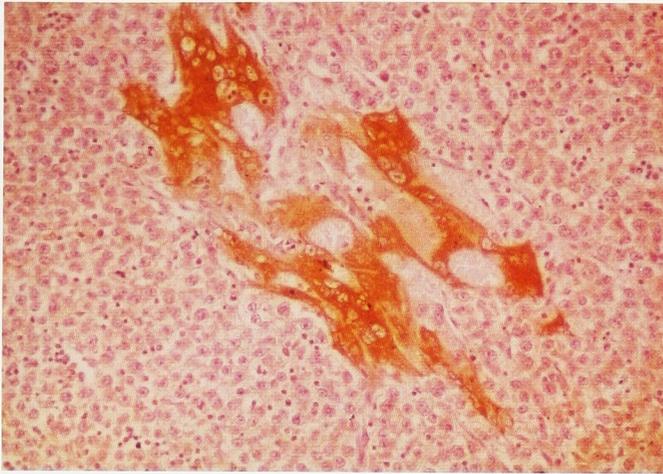


Fig. 1. Case 2, 4

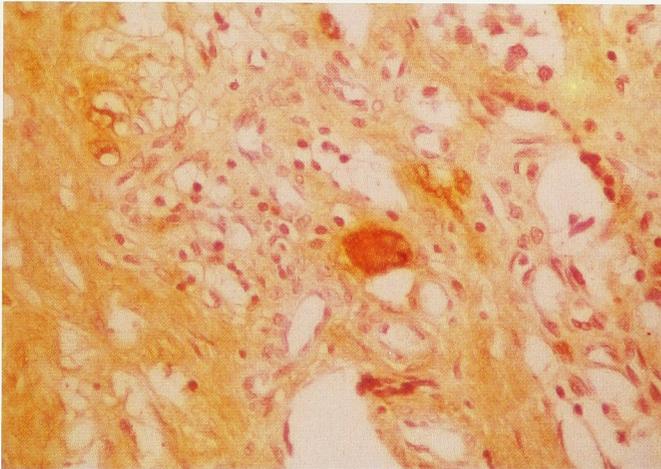


Fig. 2. Case 1

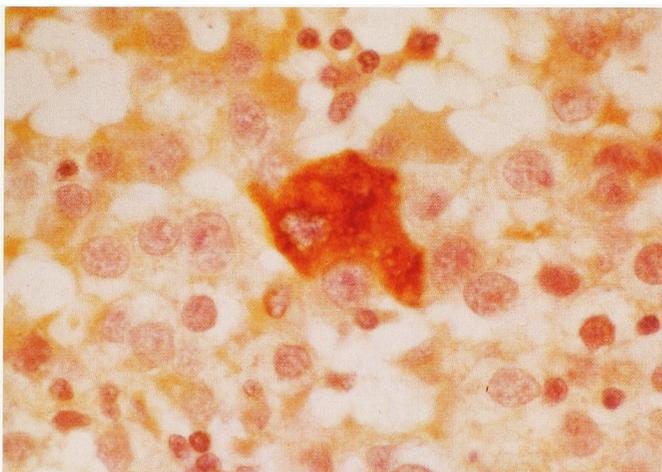


Fig. 3. Case 3, 5

Table 3. Seminoma patients with high HCG value:  
Histologically negative localization of HCG

Case	Age	Stage	HCG value	Treatment	Follow up
1	32	II a	$\beta$ -HCG 1.9ng/ml	radiation	3y alive well
2 *	39	I	1280IU/l (urine)	radiation	1y10m alive well
3	38	II a	$\beta$ -HCG 4.0ng/ml	radiation	2y alive well
4	41	II b	Sero-Test positive	radiation	1y died of metastatic seminoma
5	38	II a	$\beta$ -HCG 1.2ng/ml	radiation	6m alive well

\* : Anaplastic seminoma

大型の細胞にそれぞれ HCG 様物質の局在を認めた (Fig. 3). また, 症例 2, 4 の場合はセミノーマ組織中のそれぞれ 1 cm, 2 cm ほどの直径の出血巣の見られる部分に限局して陽性細胞を散在性に認めたが, 症例 1, 3, 5 ではきわめて少数の陽性細胞を認めただけであった.

臨床経過についてみると, 症例 2 と 4 には除睾後化学療法として症例 2 には BLM, VCR, MTX を 10 クール, 症例 4 には VCR, ADM, DDP を 3 クールおこなった. 症例 1, 3, 5 については, stage I では 2,000~3,000 rad の予防照射, stage II については縦隔および鎖骨上窩に 2,000~2,500 rad の追加照射をおこなった. 予後は, 高齢であった症例 3 が 2 年 11 カ月後, 心筋硬塞で死亡したが, 他は 1 年~4 年 6 カ月の経過観察期間再発なく健在である. また, HCG 値があきらかに陽性であるにもかかわらず HCG 様物質の局在を組織学的に証明しえなかったものが 5 例認められ, これらを Table 3 に示す. 血中, 尿中 HCG 値については Table 2 に示した症例と大差ない. bulky stage II (stage II b) の症例 4 が 1 年目で癌死しているが他は再発なく健在である.

## 考 察

临床上, セミノーマ症例の 8~20% に HCG 値の陽性例が認められているが<sup>4)</sup>, その理由としては次の 3 つの場合が考えられる. ひとつには HCG を産生する非セミノーマ成分, とくに絨毛癌が混在している場合であり, ひとつには下垂体性 Gonadotropin の上昇している場合で HCG 値の軽度上昇としてとらえられることがあるが, これは現在では  $\beta$ -HCG 値を測定しその推移をみることや, Testosterone の負荷で鑑別が可能である. そして第 3 番目の可能性として STGC が非セミノーマ成分をとまわずに存在し

HCG を産生している場合があげられる. この場合の報告例を検討すると non-bulky stage II 以下ではおおむね血中  $\beta$ -HCG 値は 4~15 ng/ml 程度であり bulky stage II 以上ではより高値を呈している<sup>5,6)</sup>. 腫瘍の量が大きくなるほど HCG 産生細胞も多いと考えられる. われわれの症例でも, 組織学的に HCG 陽性細胞が多い方が血中あるいは尿中 HCG 値が高くなる傾向を示したが, HCG 陽性細胞の形態も HCG 値とある程度相関しており, HCG 陽性細胞が単核の細胞であったものより, STGC であったものの方が高い値を示した.

いっぽう, 従来より高 HCG 値を呈し, あるいは女性化乳房を認めるセミノーマの予後はそうでない場合より悪いとの報告が多いが<sup>7,8)</sup>, これらの症例については詳細な病理診断, stage, そして除睾後の HCG 値の変動についての記載がない. したがって, HCG 産生の非セミノーマ成分が含まれていたのか, あるいは HCG を産生する STGC が含まれていたが high stage のため放射線療法のみでは不十分であったのかなどが不明である. Lange など<sup>1)</sup> は HCG 値陽性のセミノーマの場合は stage I, non-bulky stage II については従来のセミノーマと同様の放射線療法で十分であると報告しているが, 今回のわれわれの症例においても bulky stage II の 1 例が癌死しているだけであり low stage であれば予後は総じて良好と思われた.

## 結 語

1) セミノーマ 38 例について間接 immunoperoxidase 法を用いて HCG 様物質の局在を検索したところ 5 例 (13%) にこれを認めた.

2) HCG 様物質の局在はいわゆる STGC のほかに単核のセミノーマ細胞に類似の腫瘍細胞にも認めら

れた。

3) HCG 値があきらかに陽性であるにもかかわらず HCG 陽性細胞が認められなかった症例が 5 例あったが、検索した切片の数の不足が原因と考えられた。bulky stage II の 1 例は癌死したが 4 例は健在である。

4) 症例数がすくなく断定できないが、セミノーマにおける STGC の存在あるいは軽度の血中あるいは尿中 HCG 値の上昇は、low stage であれば従来の放射線治療であれ、化学療法であれ予後は良好と思われた。

なお、本論文の要旨は第70回日本泌尿器科学会総会にて報告した。

## 文 献

- 1) Lange PH, Nochomovitz LE, Rosai J, Fraley EE, Kennedy BJ, Bosl G, Brisbane J, Catalona WJ, Cochran JS, Comisarow RH, Cummings KB, Dekernion JB, Einhorn LH, Hakala TR, Jewett M, Moore MR, Scardino PT and Streitz JM: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. *J Urol* **124**: 472~478, 1980
- 2) Bredegal JJ, Vugrin D and Whitmore WF: Autopsy finding in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **50**: 548~551, 1982
- 3) Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmann TA and Javadpour N: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* **40**: 2136~2151, 1977
- 4) Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Grigor KM and Visfeldt J: Early detection of testicular cancer, P. 191, Scriptor Co., Copenhagen, 1981
- 5) Javadpour N, McIntire KR and Waldmann TA: Human chorionic gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. *Cancer* **42**: 2768~2772, 1978
- 6) Mendemhall WL, Williams SD, Einhorn LH and Donohue JP: Disseminated seminoma: re-evaluation of treatment protocols. *J Urol* **126**: 493~495, 1981
- 7) Wilson JM and Woodhead DM: Prognostic and therapeutic implications of urinary, gonadotropin levels in the management of testicular neoplasia. *J Urol* **108**: 754~756, 1972
- 8) Maier JG and Sulax MH: Radiation therapy in malignant testis tumors. *Cancer* **32**: 1217~1226, 1973

(1983年8月2日受付)