

睾丸腫瘍における血清 marker

—血清 AFP の理論的および実測減衰線の臨床的意義—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任：石神襄次教授)

荒	川	創	一
島	谷		昇
浜	見		学
藤	井	昭	男
彦	坂	幸	治
守	殿	貞	夫

SERUM MARKER OF THE TESTICULAR TUMOR

—CLINICAL VALUE OF THEORETICAL DECAY CURVE (TDC)
AND ACTUAL DECAY CURVE (ADC) OF SERUM AFP—

Soichi ARAKAWA, Nobori SHIMATANI, Gaku HAMAMI,
Akio FUJII, Koji HIKOSAKA and Sadao KAMIDONO

From the Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami)

Serum AFP is one of the useful markers for testicular tumor. Biological decline of serum AFP by metabolism and actual change of serum AFP of testicular tumor patients are compared.

Biological metabolic half life of AFP in human serum is 5 days. If testicular tumor is resected completely, serum AFP level of the patient is calculated by following equation.

$$\log X_t = \log X_0 - 0.139t \times \log e \dots\dots\dots (1)$$

(X_0 : initial marker concentration, X_t : the concentration at time t in days)

Four testicular tumor patients with predetermined histology and stage are investigated. X_0 in equation (1) is the serum AFP immediately before orchiectomy or retroperitoneal lymphnode dissection. The straight line drawn by equation (1) on a hemilogarithmic section paper is called theoretical decay curve (TDC) and the line drawn by actual AFP data points is named actual decay curve (ADC).

In stage I testicular tumor, ADC slope approximately agrees with TDC in early post orchiectomy period. While, the slope of ADC is milder than that of TDC in stage II after orchiectomy, and in stage III ADC shows also milder slope than TDC after retroperitoneal lymphnode dissection. Consequently, the results and the theory go well hand in hand, so mild slope of ADC (in comparison with that of TDC) after operation means the existence of the residual tumor tissue. In other words, this method is thought to be useful for the staging and prognostic evaluation of testicular tumors. It is also suggested to be useful for judgement of the effect of therapies that ADC is drawn by data before, during and after chemotherapy and/or radiation therapy and compared with TDC.

It is considered to be necessary to draw ADC and TDC also for hCG, another marker of the testicular tumor, but as hCG's half life is very short, more frequent measurements of the marker (hCG) are essential.

緒 言

睪丸腫瘍の血清 marker として、 α -fetoprotein (以下 AFP) および human chorionic gonadotropin β -subunit (以下 β -hCG) の有用性は広く認められている。われわれは Lange¹⁾らに習い、血清 AFP の生物学的異化による減衰と睪丸腫瘍患者の血清 AFP 実測値の変動を比較し、その stage 診断および予後の判定上興味ある知見を得たので報告する。

方法ならびに結果

方 法

ヒト血清 AFP の生物学的異化半減期は一般に 5 日とされている。このことより AFP 陽性の睪丸腫瘍患者において、腫瘍組織がすべて除去された場合の血清 AFP の減衰は以下に示す数式で表わされる。

$$X_t = X_0 e^{-0.139t} \dots\dots\dots (1)$$

(X_0 : initial marker concentration
(X_t : the concentration at time t in days))

そこで、腫瘍組織型および stage が明確にされている睪丸腫瘍患者を対象とし、それらの除手術直前または後腹膜リンパ節廓清術直前の血清 AFP を前値 X_0 としてこの数式を適用しそれぞれの実測値と対比検討した。対象症例は 4 名の睪丸腫瘍患者で、その要約を Table 1 に示す。

AFP は radioimmunoassay 法により測定し、正常値は 10 ng/ml 以下とした。

結 果

症例 1 : 20歳男子, stage I, 原発巣 teratocarcinoma で、除手術後血清 AFP, β -hCG は順調に低下した (Fig. 1)。後腹膜リンパ節廓清で転移を認めなかった。除手術前の AFP 6180 ng/ml を前値 X_0 として数式 (1) に代入し減衰曲線を描くと (Fig. 2), 破線で示す指数曲線が本症例の血清 AFP 理論的減衰曲線 (すなわち、除手術で腫瘍がすべて除去された場合の理論

的減衰を示す曲線) である。実測値を×印でプロットすると、点 A は 103 ng/ml, B は 24.2 ng/ml, C は 9.6 ng/ml である。しかし、指数曲線として表示した本グラフでは、そのレベルの差を判別しがたい。数式 (1) の両辺の対数をとると、 $\log X_t = \log X_0 - 0.139t \cdot \log e$ となり、Fig. 2 における曲線は片対数方眼紙上 (Fig. 3) で破線で示す直線すなわち、Lange らのいう理論的減衰線 theoretical decay curve (以下 TDC) として表わされる。実測値をプロットして得た実線で示す直線を実測減衰線 actual decay curve (以下 ADC) と名づけると、本症例では ADC は TDC に近似した勾配を有す。Fig. 3 では Fig. 2 における点 A, B, および C が明らかにそれぞれのレベルの差を示している。

症例 2 : 28歳男子, stage II, 原発巣 teratoma with seminoma 例である。除手術前の AFP を前値として描いた TDC および ADC を Fig. 4 に示す。ADC の勾配は最初ゆるやかで、化学療法 (bleomycin + vinblastine) 開始後、ADC は TDC に平行となり、後腹膜リンパ節廓清後 AFP は正常レベルとなっている。後腹膜腔に teratocarcinoma から成る鶏卵大のリンパ節転移を認めた。

症例 3 : 23歳男子, stage II の adult teratoma で、後腹膜リンパ節廓清で teratoma から成る 2 個の鶏卵大のリンパ節転移を認めた。除手術前の AFP を前値として TDC, ADC を描いた (Fig. 5)。除手術直後の ADC の勾配は TDC よりゆるやかであり、BAV 療法 (bleomycin + actinomycin D + vincristine) 開始直後もゆるやかな勾配を維持するが、1クール目終了時ごろより ADC は急な勾配となり急速に正常レベルに近づいている。後腹膜リンパ節廓清後は normal となった。

症例 4 : 30歳男子, stage III, 原発巣 embryonal carcinoma with seminoma である。後腹膜リンパ節廓清前の AFP を前値として描いた TDC および ADC を Fig. 6 に示す。術後 ADC の勾配は TDC よりゆ

Table 1. Cases of testicular tumors

No. of case	age	histology of testicular tumor	stage	therapy
1	20	teratocarcinoma	I	O + LND + C
2	28	teratoma with seminoma	II	O + LND + C
3	23	adult teratoma	II	O + LND + C
4	30	embryonal carcinoma with seminoma	III	O + LND + C

O : orchiectomy

LND: retroperitoneal lymphnode dissection

C : chemotherapy

Stage I (teratocarcinoma) patient's
clinical course in relation to serum AFP
and hCG- β

Case : 20 y.o. male

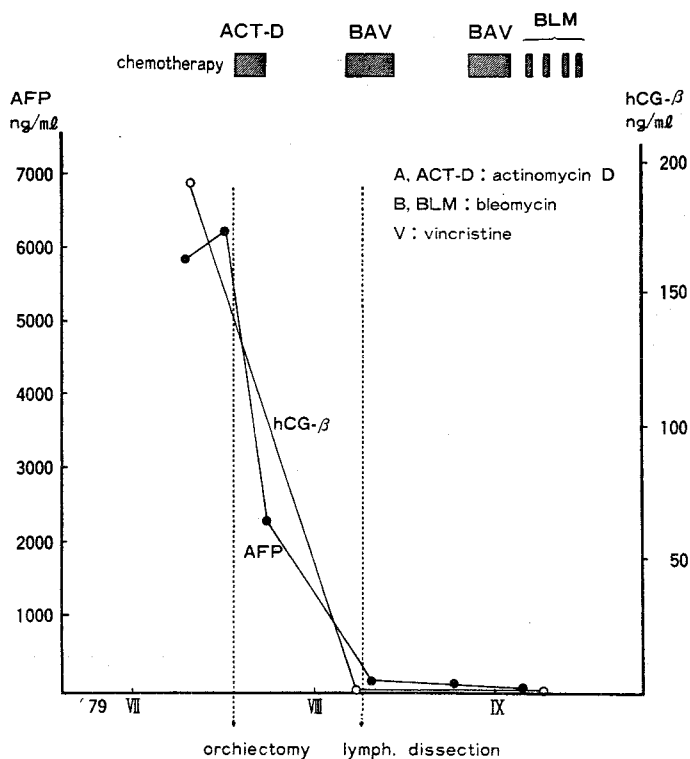


Fig. 1.

Stage I (teratoca.) patient's
theoretical decay curve and
actual points of AFP

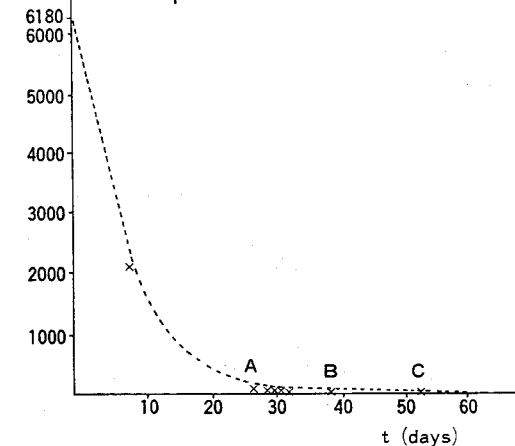


Fig. 2.

るやかで、42日目には再び上昇を示し転移の存在が推測された。本症例はその後 Virchow 転移を認めた。

考 察

Thompson²⁾ らは、false negative があるとしながらも睾丸腫瘍患者血清 AFP の半減日数の測定は、その stage および治療効果などの判定に有用であると述べている。

AFP の血中異化半減期は 諸家の 報告により多少異なり定説はないが 3.1 日～5.1 日とするものが多い³⁾。今回われわれは、その半減期を 5 日と仮定して検討を行なった。

症例 1 では、除睾丸直後から AFP の TDC と ADC の勾配は近似し、除睾丸により腫瘍組織が全部除去されたことを示唆している。すなわち、グラフは stage I であることをよく反映する。また、Fig. 2 では実測値プロット A, B, C はそのレベルの差をグラフ上で判

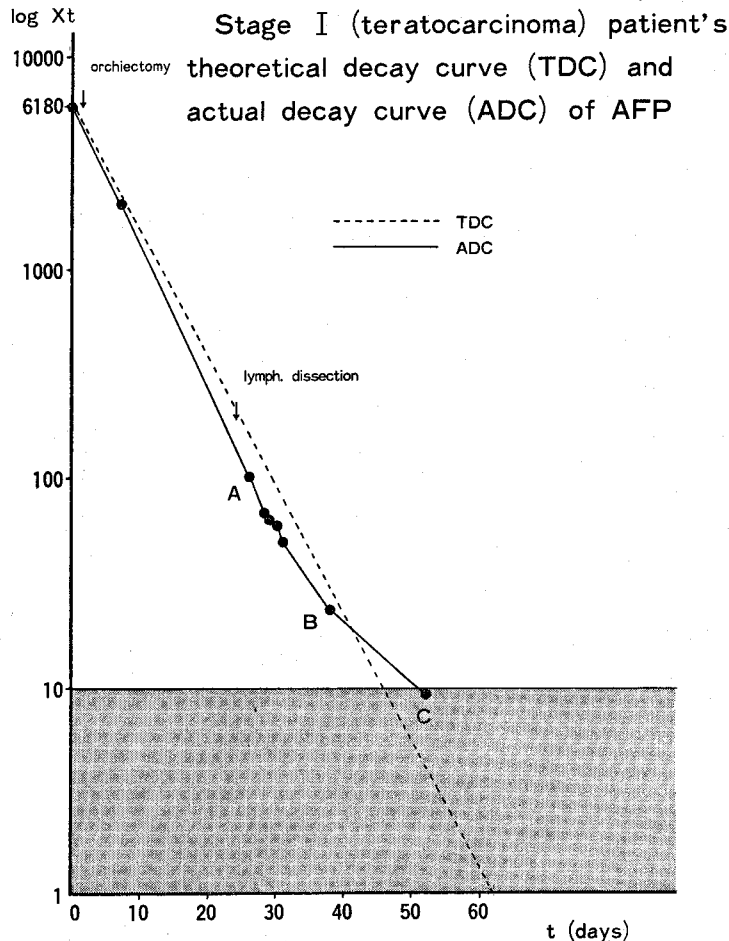


Fig. 3.

じがたいが、Fig. 3 では A, B, C 点は明確にレベルの差を示す。症例 2, 3 では、除睾術後初期の ADC の勾配は TDC に比しゆるやかであるが、いずれも化学療法開始後に ADC の勾配はより急峻となり TDC の勾配に近づいており、stage II 以上であることと同時に転移巣の化学療法への効果を反映している。しかし、症例 3 では後腹膜リンパ節廓清術にて肉眼的に大きなリンパ節転移を認め、摘除された転移巣は決して十分壊死に陥ってはいなかった。このことから marker が非常に低値になっていようと stage II のものにはやはりリンパ節廓清が必要であるという印象をもった。症例 4 は、後腹膜リンパ節廓清直前の AFP を前値としているが、廓清直後の ADC は TDC に比しゆるやかな勾配を有し、術後化学療法を開始しても ADC の勾配は TDC に比しゆるやかなままで、やがて AFP は再上昇を示し Virchow 転移を認めた。この症例においても理論とよく一致した結果が得

られたわけで、ゆるやかな ADC の勾配は腫瘍組織の残存を示すと考えてよい。言葉を変えれば除睾術後初期の ADC の勾配が TDC よりゆるやかな場合は stage II 以上であり、さらに、後腹膜リンパ節廓清術後初期の ADC のゆるやかな勾配は stage III であることを示唆する。

著者は、実際の臨床の場で本法を利用した睾丸腫瘍患者の治療を以下に行なっている。睾丸腫瘍患者発見後、可及的速やかに高位除睾術を施行する。術後、摘除睾丸の病理組織学的検索、頻回にわたる血清 marker の測定、リンパ管造影、IVP、および CT などのレ線学的検索を行ない、組織型および stage の診断を行なう。その結果、seminoma では stage I, II には原則として放射線療法のみを行ない、stage III あるいは stage II で血清 marker 陽性のものには、化学療法および放射線療法施行ののち、可能なものには後腹膜リンパ節廓清術を施行する。non seminoma-

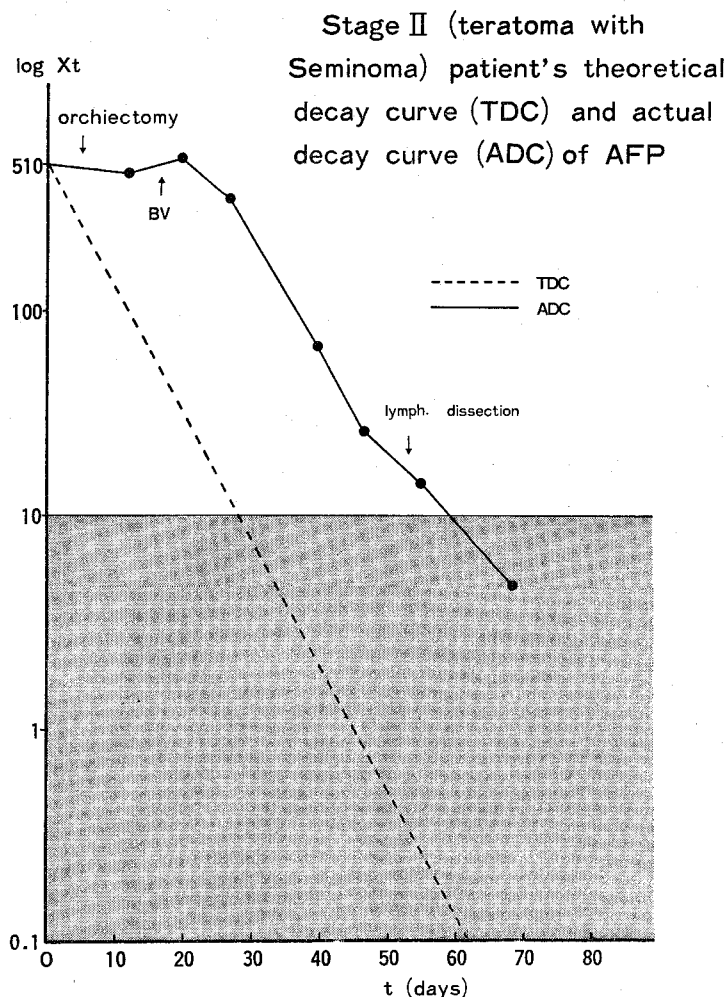


Fig. 4.

tous tumor では, stage I, II で除睾術後血清 AFP および β -hCG が normal なものには adjuvant 療法を行わず, ひきつづき後腹膜リンパ節廓清を行なう。また, 除睾術後 AFP または β -hCG 陽性のものには stage にかかわらず化学療法施行後, 可能なものには後腹膜リンパ節廓清を行なっている (stage により化学療法の内容は異なる)。この際, AFP 陽性の患者につき, 除睾術後, 化学療法を施行しないうちの 4 ~ 5 日間に頻回の血清 marker 測定を行なうことが本法を適用する上に重要である。

睾丸腫瘍の経過中, 後腹膜リンパ節廓清術直前の AFP を前値として本法を適用することは stage II と stage III の鑑別に有用であり, 同様に他の転移巣除去術前の AFP を前値として描く TDC および ADC の比較も, 腫瘍組織の残存の有無を判断するのに役立つ

と思われる。手術療法のみならず, 一定の化学療法あるいは放射線療法開始直前の AFP を前値として本法を行なうのも症例 2, 3 で示した通り有用である。

睾丸腫瘍の血清 marker として AFP と同様に有用な hCG は, その産生腫瘍細胞が AFP 産生細胞と異なると考えられる。したがって, 血清 AFP および β -hCG が同時に異常値を示す睾丸腫瘍患者では, AFP にも本法を適用しても睾丸腫瘍組織全体の残存を必ずしも反映しえない。そこで, AFP と β -hCG 両方の減衰を調べることすなわち, 両者の TDC および ADC を描くことが必要となる。hCG の血中半減期は 9 ~ 11 時間⁴⁾ (subunit 単独では 12 分 ~ 43 分といわれる⁵⁾) であり, AFP に比し著しく短い。したがって, AFP と同様に TDC および ADC を描くに

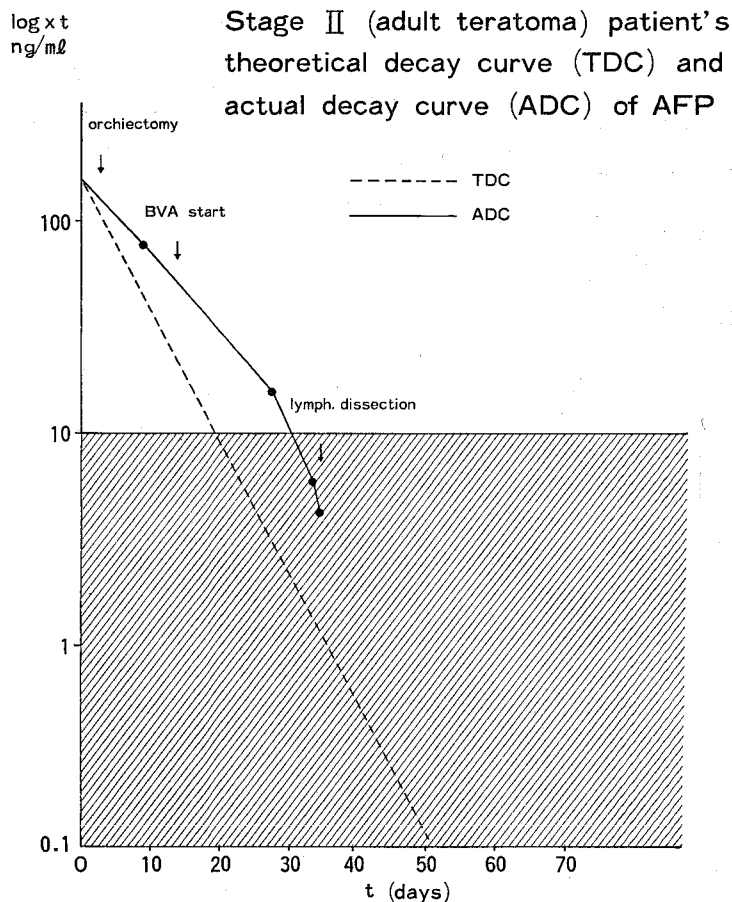


Fig. 5.

は、各療法後あるいは化学療法施行中の血清 β -hCG 値を頻回（特に手術療法直後は数時間おきに採血して）行なうことが肝要である。除睾術あるいは転移巣除去術後の減衰をみる場合には、その手術施行直前に採血して marker 測定を行なうことが本法の誤差を少なくする上で重要であることは言を待たない。

結 語

(1) 辜丸腫瘍血清 marker AFP の半減期をもとにした理論的減衰線と実測減衰線の勾配の比較により、腫瘍組織残存の有無が示唆され、辜丸腫瘍の stage 診断および予後の判定に有用と考えられた。

(2) 本法は、化学療法および放射線療法の効果判定に活用できると考えられた。

(3) 本法を実施するには、術前および除睾術あるいは転移巣除去術後早期より頻回に marker を測定することが重要である。

以上、辜丸腫瘍の臨床に、血清 AFP の理論的およ

び実測減衰線を適用することが有用であることを報告した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Lange, P. H. and Fraley, E. E.: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors, The urologic clinics of north america, vol.4, No.3, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
- 2) Thompson, D. K. and Haddow, J. E.: Serial monitoring of serum alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin in males with germ cell tumors. Cancer, 43: 1820~1829, 1979.
- 3) 石井 勝・戸澤達雄・池原英夫: α -fetoprotein.

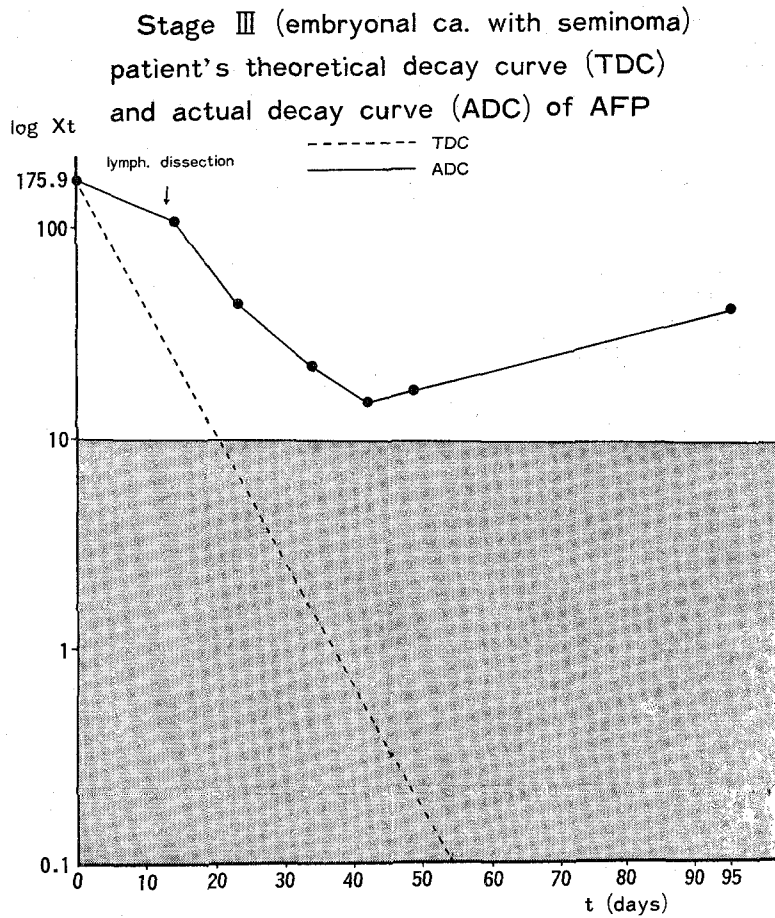


Fig. 6.

最新医学, 29 : 1662~1671, 1974.

4) 吉本祥生・阿部 薫・井村裕夫・三浦 清：腫瘍とホルモン, p.93, 医歯薬出版, 1979.

5) Wehmann, R. E. and Nisula, B. C.: Metabolic

clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48 : 753~759, 1979.

(1980年6月27日受付)