

セミノーマの診断・管理におけるトータル hCG の有用性の検討

滝沢 明利¹, 岸田 健², 三浦 猛², 石田 寛明²

野口 和美³, 服部 裕介⁴, 窪田 吉信⁴

¹横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科, ²神奈川県立がんセンター泌尿器科

³横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器腎移植科

⁴横浜市立大学医学部大学院医学研究科泌尿器病態学泌尿器科

CLINICAL EFFECTIVENESS OF MEASUREMENT OF SERUM TOTAL HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TESTICULAR SEMINOMATOUS GERM CELL TUMOR

Akitoshi TAKIZAWA¹, Takeshi KISHIDA², Takeshi MIURA², Hiroaki ISHIDA²,

Kazumi NOGUCHI³, Yusuke HATTORI⁴ and Yoshinobu KUBOTA⁴

¹The Department of Urology, Yokohama City Minato Redcross Hospital

²The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center Hospital

³The Department of Urology, Yokohama City University Medical Center

⁴The Department of Urology, Yokohama City University

Serum free-beta human chorionic gonadotropin (fbhCG) has been used for the diagnosis and management of testicular tumors for many years in Japan, while the measurement of serum hCG is widely used in the world. There have been reports of false-positive cases with serum fbhCG and due care must be taken in order not to take the wrong treatment strategy. Serum hCG is said to be more useful in the diagnosis and management of non-seminoma than serum fbhCG. Because of the false-positive issue with serum fbhCG, however, we consider it appropriate to use serum hCG for measurement even in seminoma. We simultaneously measured serum hCG and serum fbhCG in 25 cases of seminoma in order to evaluate the usefulness of hCG assay in the diagnosis and management of seminoma. In the measurements, we found 5 false-positive cases (20%) with serum fbhCG. The diagnostic sensitivity of the 20 cases with the exception of the 5 false-positive cases was 16 cases (80%) and 14 cases (70%) with serum hCG and serum fbhCG, respectively. We conclude that serum hCG is more reliable and is a useful assay in the diagnosis and management of seminoma, but serum fbhCG is not useful in the diagnosis and management of testicular tumor and its independent measurement should not be used to avoid misleading results.

(Hinyokika Kiyo 58 : 137-142, 2012)

Key words : Seminomatous germ cell tumor, HCG

緒 言

精巣腫瘍における診断および管理に関して、非セミノーマでは hCG 測定系（インタクト HCG（以下 ihCG）および thCG）が fbhCG よりも正確かつ有用であることを以前報告した¹⁾。IGCC 分類は fbhCG ではなく hCG 測定系でのみ分類されることもあり、本邦でも hCG 測定が主体となりつつある。一方、セミノーマ診断においては ihCG と fbhCG の比較において fbhCG が診断感度に優れ、fbhCG 単独陽性例の報告もあり、依然として fbhCG の有用性を評価する意見もある^{2,3)}。しかし、fbhCG における偽陽性の問題⁴⁾が大きいという、世界的には組織型にかかわらず hCG 測定が主流であり、fbhCG を標準と考えている

のは日本の泌尿器科医だけである。本当にセミノーマにおいては fbhCG 測定が有用なのか、hCG 測定系と比較して十分に検討する必要がある。今回われわれは、新しい hCG 測定法である thCG アッセイのセミノーマにおける有用性を fbhCG と比較検討した。

対 象 と 方 法

2005年2月より2009年11月、横浜市立大学関連施設において診断/治療を行ったセミノーマ患者25例について検討を行った。患者は年齢26~72歳（中央値34.5歳）、病期118例、2A6例、3C1例であった。進行例7例のIGCC分類は全例 good prognosis である。診断、管理において血清 thCG（イムライズ HCG（基準値 <1 mIU/ml）（シーメンスヘルスケア・ダイア

Table 1. Follow up schedule for clinical stage 1 SGCT and advanced SGCT after 1 chemotherapy

	1-2 Y	3 Y	4-5 Y	6 Y-
TM	3 M	4 M	6 M	12 M
CT	3 M	6 M	12 M	12 M

TM: tumor marker, M: month.

グノステックス) またはエクルーシス HCG+ β (基準値 <2 mIU/ml) (ロシュ・ダイアグノスティックス) と血清 f β hCG (ボールエルザ・F- β HCG (基準値 <0.1 ng/ml) (セティ・メディカルラボ)) を同時に測定した。結果をもとに、偽陽性率、両アッセイの診断感度、相関について検討した。またサーベイランスまたは進行癌初期治療後は Table 1 のプロトコルに準じて経過観察し、再発時診断の有用性について検討した。偽陽性を疑う HCG 低値持続陽性例は、低値 HCG 診断アルゴリズム (Fig. 1)⁴⁾ を適用して診断した。

結 果

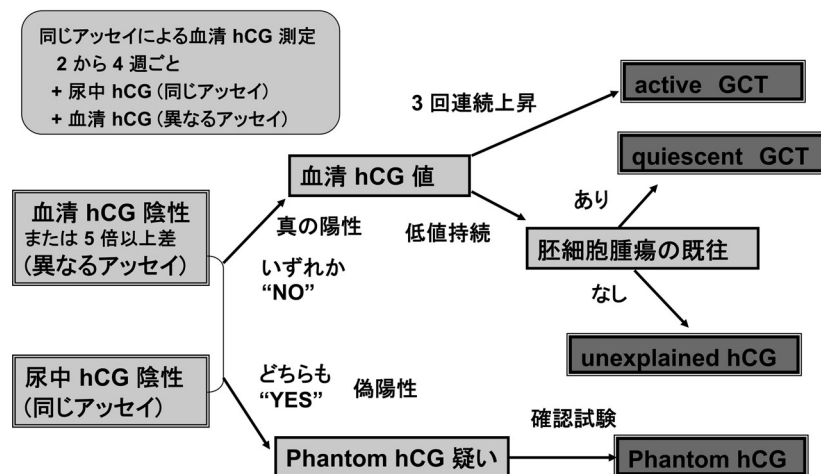
臨床病状に一致しない低値 f β hCG 陽性持続例を 5

例認め、低値 hCG アルゴリズムを適用し、全例を偽陽性と診断した。以後の経過観察期間 (8~81カ月; 中央値48カ月) において全例とも胚細胞腫瘍の再発は認めていない (Table 2)。また、thCG では偽陽性を疑う症例はなかった。

偽陽性を除く20例の検討では、診断感度は thCG 80% (16/20例)、f β hCG 70% (14/20例) であり、それぞれの診断時測定値は、中央値 4 (<1.0~750) mIU/ml, 0.27 (<0.1~2.7) ng/ml であった。症例の詳細を Table 3 に、また測定値を Fig. 2 にしめす。両者は相関係数は $R=0.69$ と強い相関を認めた。また thCG 単独陽性が 3 例 (症例 2~4)、f β hCG 単独陽性 1 例 (症例10) であった。いずれの症例も治療とともに測定値は速やかに基準値以下に低下し、2つのアッセイで差異は認めなかった。

なお、初期治療後経過観察において偽陽性をのぞく20例中 3 例 (症例 5, 16, 18) に再発を認めた。症例 5 はステージ 1 症例であり、診断時血清 thCG 11.8 mIU/ml, f β hCG <0.1 ng/ml であった。高位精巣摘除後すみやかに thCG は陰性化した。術後 2 カ月で thCG 1.4 mIU/ml f β hCG <0.1 ng/ml と thCG のみ上昇し、CT 上後腹膜リンパ節腫大を認め、再発と診断

男性における“low-level hCG”鑑別アルゴリズム

**Fig. 1.** Algorithm of low-level hCG in management of germ cell tumor in male.**Table 2.** Cases of SGCT with unexplained continuous low levels of serum hCG without clinical evidence of disease

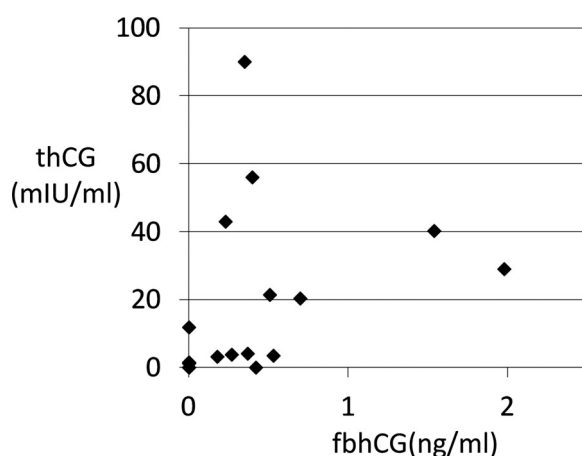
Pt No	Stage	Age	Initial serum		Urine f β hCG	Check test	Low-level hCG classification	Serum f β hCG in following	After classification (mos/prognosis)
			f β hCG (ng/ml)	thCG					
1	1	32	0.19	Neg	Neg	Neg	Phantom	0.17-0.19	60/no rec
2	1	38	0.12	Neg	Neg	Neg	Phantom	Neg-0.12	9/no rec
3	1	34	0.83	Neg	Neg	Neg	Phantom	0.56-1.67	81/no rec
4	1	41	0.77	Neg	Neg	Neg	Phantom	0.56-0.77	48/no rec
5	2A	33	1.28	Neg	Neg	Neg	Phantom	0.80-1.17	8/no rec

Neg: negative, mos: months, rec: recurrence.

Table 3. Cases of SGCT that were simultaneously measured serum thCG and serum fbhCG at diagnosis

Pt No	Stage	Age (y.o.)	Initial serum		Plicy	After diagnosis (mos/prognosis)
			fbhCG (ng/ml)	thCG (mIU/ml)		
1	1	34	Neg	Neg	Surveillance	64/NED
2	1	38	Neg	1.1	Surveillance	17/NED
3	1	72	Neg	1.2	Surveillance	26/NED
4	1	34	Neg	1.5	Surveillance	62/NED
5	1	39	Neg	11.8	Surveillance	62/REC (2M)→NED
6	1	43	0.18	3.1	Surveillance	12/NED
7	1	33	0.23	42.9	Surveillance	53/NED
8	1	29	0.27	3.7	Surveillance	48/NED
9	1	31	0.37	4	Surveillance	11/NED
10	1	45	0.42	Neg	Surveillance	20/NED
11	1	31	0.51	21.4	Surveillance	39/NED
12	1	42	0.7	20.3	Surveillance	57/NED
13	1	35	1.54	40.1	Surveillance	36/NED
14	1	29	1.98	29	Surveillance	40/NED
15	1	37	2.5	750	Surveillance	42/NED
16	2A	39	Neg	Neg	PEBx3	31/REC (12M)→NED
17	2A	33	0.35	90	PEBx3	15/NED
18	2A	26	0.4	56	PEBx3	9/REC (2M)→CD
19	2A	34	0.53	3.4	PEBx3 + RPLND	62/NED
20	3C	47	2.7	361	PEBx3	47/NED

Neg: negative, mos: months, rec: recurrence, NED: no evidence of disease, CD: cancer death, PEB: Cisplatin + etoposide + bleomycine, RPLND: retroperitoneal lymph node dissection.

**Fig. 2.** The correlation between serum thCG values and serum fbhCG values.

された。以後化学療法にて腫瘍マーカーは再び陰性化、後腹膜リンパ節も縮小し CR となり以後56カ月再発を認めていない。症例16はステージ 2A であり、診断時も初期治療後12カ月目の再発時もマーカーは陰性であった。また症例18もステージ 2A であり初期治療後マーカーはともに陰性化した。2 カ月後に thCG 169 mIU/ml, fbhCG 1.2 ng/ml と両マーカーとも上昇し、CT 上骨盤内リンパ節腫大を認め再発と診断、以後治療困難となり 1 カ月後に癌死した。

考 察

日本では精巣腫瘍管理における hCG 測定が有用であることは周知の事実である。過去に LH との交差反応による偽陽性が問題となったが、1990年ごろ LH との交差がきわめて少ない fbhCG アッセイ（単位は ng/ml）が開発された。このアッセイは α 分画との結合部位と hCG に特異的な β 分画の C 末端ペプチド（以下 CTP）を認識するため、遊離した β 分画（フリー β サブユニット）のみを測定し HCG 自体は測定しない。しかし、セミノーマにおいて fbhCG は既存の hCG アッセイよりも診断感度に優れるとの報告があり⁵⁾、中でもボールエルザ・fbhCG は本邦における精巣腫瘍の診断・管理に有用としてより広く採用されてきた。一方、同時期に登場し、やはり LH との交差がきわめて少ない ihCG アッセイも開発された。このアッセイは α 分画と CTP を認識することから完全な形で生物学的に活性のある hCG を測定対象（hCG 測定系：単位は mIU/ml）とし、なかでも HCG-CTP WAKO（和光化学（現在販売中止））は近年まで絨毛性疾患管理の標準アッセイとされてきた。婦人科でも fbhCG が絨毛性疾患時に hCG との比率が上昇し鑑別に有用とする報告があったが⁶⁾あくまでも hCG 測定が診断・管理の主体とされ、fbhCG は補助

的な位置づけである。このように泌尿器科と婦人科では腫瘍マーカーとしての hCG 測定対象が異なってきた歴史がある。しかし、海外では精巣腫瘍の診断管理では hCG 測定系が標準的に測定されており、日本の泌尿器科における fbhCG の扱いはかなり国際的には稀有な状況であったと考えられる。

hCG 測定系には ihCG と thCG の 2 つのアッセイがある。thCG は近年登場したアッセイであり、CTP のみを認識することから、ihCG および fbhCG など関連分子を広く検出することが可能である。測定方法の多くが化学発光抗体法を採用しており、従来の酵素免疫抗体法よりも迅速な診断が可能なることもあり、婦人科主導のもと広く測定されるようになった。hCG 測定系のどちらのアッセイを採用しているかは施設ごとに異なる。これらのアッセイは検査名が“HCG”、“ β HCG”などのように表記が一定しておらず、実際

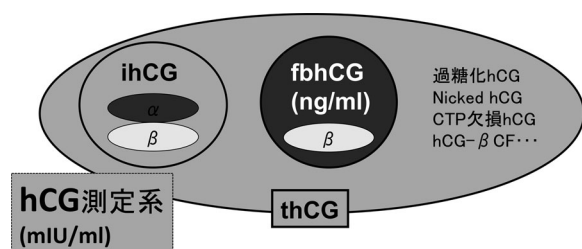


Fig. 3. Relationship between hCG and hCG-related molecules.

の測定キットを確認しないと測定対象が thCG なのか ihCG なのか正確にわからないことに注意する必要がある。これら hCG 関連分子の関係を Fig. 3 に、おもな hCG 関連アッセイを Table 4 に示す。

精巣腫瘍における診断および管理に関して、非セミノーマでは hCG 測定系 (ihCG および thCG) が fbhCG よりも正確かつ有用であることを以前報告したが¹⁾、今回はセミノーマにおける診断および管理の有用性について、近年広く測定されている thCG と fbhCG の 2 アッセイに絞って比較・検討を行った。

診断に関して、fbhCG 測定では 25 例中 5 例が低値 hCG 診断アルゴリズムにより偽陽性と診断、以後の経過観察でも hCG 増加や腫瘍出現を認めないことから臨床的にも偽陽性が確認された。一方 thCG 測定は偽陽性例を認めず、単独陽性例を 2 例認めた。この事実は、セミノーマ診断時の fbhCG 陽性の信頼性に疑問を呈する結果である。

hCG 測定における偽陽性については、血清中の異好性抗体 (抗動物抗体など) が hCG アッセイにおける捕獲抗体と標識抗体を誤って架橋することが原因であり、測定における異好性抗体の中和過程が不十分な場合に偽陽性となる。尿中には異好抗体が排泄されないため尿検体での再測定や異なるアッセイによる血清 hCG 測定が判断に役立つ。確定診断には異好抗体の十分な中和による血清 hCG の再測定を要する^{7,8)}。

米国では Cole らが hCG の偽陽性例が絨毛癌の存在

Table 4. The main currently available hCG assays

HCG 測定系		対象	基準値	測定法
Total hCG (mIU/ml)				
バイダス・アッセイキット hCG	シスメックス・バイオメリュー	血・尿	3	CLEIA
シーメンス・イムライズ HCGIII	シーメンス・ダイアグノスティックス	血・尿	1	CLEIA
フレックスカートリッジ HCG	シーメンス・ダイアグノスティックス	血	2	EIA
ビトロス HCG	オーソ	血	4.83	CLEIA
アーキテクト・ β hCG	アボットジャパン	血	5	CLIA
アキシム・ β hCG・アボット	アボットジャパン	血	5	FLEIA
パスファースト HCG	三菱化学メディエンス	血	5	CLEIA
ルミパス β HCG	富士レリオ	血	6	CLEIA
E テスト「TOSHO」II (β HCG)	東ソー	血	0.5	EIA
エクルーシス II + β HCG	ロシュ・ダイアグノスティックス	血	2	ECLIA
Intact hCG (mIU/ml)		対象	基準値	測定法
HCG「SRL」	SRL	血・尿	0.7	EIA
E テスト「TOSHO」II HCG	東ソー	血・尿	0.5	EIA
エクルーシス II HCG・STAT	ロシュ・ダイアグノスティックス	血・尿	3	ECLIA
Free β HCG				
Free be-ta hCG (ng/ml)		対象	基準値	測定法
ボールエルザ・F- β HCG	セティ・メディカルラボ	血・尿	0.1	IRMA
シーメンス・イムライズフリー β HCGII	シーメンス・ダイアグノスティックス	血	0.1	CLEIA

EIA: enzyme immunoassay, ECLIA: electro-chemiluminescence immunoassay, CLEIA: chemiluminescence enzyme immunoassay, CLIA: chemiluminescent immunoassay, FLEIA: fluorescent enzyme immunoassay, IRMA: immunoradiometric assay.

を疑われ、不要な化学療法や手術などの治療が行われた症例を報告し詳細に検討している⁸⁾。本邦においては、米国とくらべて信頼性の高いアッセイが採用されてきたこともあり婦人科領域でも hCG 偽陽性の問題はおきなかったが、この問題は注目された⁹⁾。精巣腫瘍における fbhCG の偽陽性は服部ら¹⁰⁾が報告し、以後われわれは偽陽性症例を集積し低値 hCG 鑑別アルゴリズムを作成し^{4, 11)}、今回の検討においてもこのアルゴリズムを適応した。われわれの過去の精巣腫瘍診断における、hCG 測定系での偽陽性例は thCG で 0 例/49例であったが、fbhCG 測定では17例/146例で偽陽性を認め(未発表データ)、fbhCG の信頼性は低いといわざるを得ない。

診断感度に関して、過去の ihCG と fbhCG を比較した報告では、それぞれの診断感度は10~50%と39~83%とされ、fbhCG の方が高い^{2, 3, 12)}。しかし、thCG の精巣腫瘍の診断感度に関して fbhCG と比較した報告はわれわれの報告¹⁾以外にない。偽陽性を除外した thCG と fbhCG の診断感度は thCG 80% (16/20例)、fbhCG 70% (14/20例)とほぼ同等であり、いずれも ihCG よりも高い診断感度といえる。これは thCG が ihCG 以外に fbhCG を含む関連分子をあわせて検出するためと考えられる。セミノーマにおいては fbhCG 単独陽性例の報告があるが、今回は fbhCG 単独陽性の6例中5例は偽陽性であった反面、thCG では2例に真の単独陽性を認めている。この結果からも、thCG は fbhCG よりも偽陽性が少ないうえ、セミノーマにおける診断に優れたアッセイと思われる。

管理における腫瘍マーカーの重要な役割は治療効果判定と再発時診断である。セミノーマの場合は腫瘍マーカーの役割は補助的であり、治療効果判定に腫瘍マーカーが果たす役割は少ない。有転移症例でも、多くの場合は精巣摘除または化学療法開始後速やかに腫瘍マーカーが陰性化する。セミノーマ管理における腫瘍マーカーの有用性に議論があるのは再発時診断である。

今回25例のうち再発症例は3例である。症例5、18の再発診断は腫瘍マーカー上昇と画像診断が同時期であった。再発時診断に関して、過去の自験例ではセミノーマ89例中14例で再発を認めており、うち12例は画像単独で再発を診断し、腫瘍マーカー(fbhcG および hCG) 上昇は伴わなかった。腫瘍マーカーが上昇した2例は今回の症例のみであり、画像上も転移再発を認めている。つまり14例の再発症例のうち、腫瘍マーカー単独で再発時診断をしえた症例はなく、この事実はセミノーマにおける再発診断における役割は画像が主体であり、腫瘍マーカーは補助的な役割にとどまることを意味する。

非セミノーマにおける診断および管理(治療効果判定、再発時診断)での thCG の有用性¹⁾も踏まえると、thCG は組織を問わず、胚細胞腫瘍の診断・管理に有用なアッセイといえる。また、偽陽性による誤診のリスクを考慮すると fbhCG 単独測定は避けるべきである。むろん症例10のように単独陽性例もわずかながら存在し、同様の症例に関して fbhCG 測定を診断・管理の参考にすることは否定しないが、本症例も fbhCG 測定にかかわらず臨床方針に差異はなく、一般的に fbhCG 測定のメリットは低いと考える。以上から、精巣腫瘍管理には基本的には fbhCG は測定不要であり、今後は hCG 測定系による診断を基本として考えることが望ましいと考える。また、今後は hCG 測定系の2アッセイに関して、診断・管理における有用性を比較検討する必要がある。

結 語

精巣腫瘍の診断・管理にはセミノーマにおいても thCG は有用である。fbhCG は偽陽性が多いことから基本的には測定不要であり、今後は精巣腫瘍の診断・管理には組織型をとわず hCG 測定系を基本とすることが望ましい。

文 献

- 1) 滝沢明利, 三浦 猛, 岸田 健, ほか: 精巣腫瘍管理における total human chorionic gonadotropin (hCG) の有用性 free β hCG にかわる精巣腫瘍の標準マーカーとしての可能性. 日泌尿会誌 **98**: 23-29, 2007
- 2) Hoshi S, Suzuki K, Ishidoya S, et al.: Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG- β in testicular patients. Int J Urol **7**: 218-223, 2000
- 3) Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al.: Free human chorionic gonadotropin β subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. Cancer Res **52**: 3901-3907, 1992
- 4) Takizawa A, Kishida T, Miura T, et al.: Clinical significance of low level human chorionic gonadotropin in the management of testicular germ cell tumor. J Urol **179**: 930-934, 2008
- 5) 菅原敏道: 睾丸腫瘍の臨床研究. 日泌尿会誌 **80**: 847-855, 1989
- 6) Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, et al.: Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol **158**: 193-198, 1988
- 7) Rotmensch S and Cole LA: False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. Lancet **356**: 600, 2000
- 8) Cole LA and Khanlian SA: Inappropriate manage-

- ment of women with persistent low hCG results. J Reprod Med **49**: 423-432, 2004
- 9) 佐々木 茂, ローレンス・A・コール, 佐々木 康, ほか: 最近話題になっているpersistent low levels of hCG について. 産婦の実際 **55**: 661-669, 2006
- 10) 服部裕介, 滝沢明利, 岸田 健, ほか: hCG β 低値陽性が偽陽性と考えられたセミノーマの1例. 日泌尿会誌 **97**: 804-806, 2006
- 11) 岸田 健, 滝沢明利, 服部裕介, ほか: 精巣腫瘍治療における腫瘍マーカー測定上の問題点. Urol View **7**: 47-51, 2009
- 12) 中村 薫, 出口修宏, 萩原正通, ほか: 睾丸腫瘍における human chorionic gonadotropin の分別定量とその臨床的意義. 日泌尿会誌 **81**: 408-413, 1990

(Received on June 20, 2011)
(Accepted on November 9, 2011)