

辜丸腫瘍の化学療法時における α -Fetoprotein (AFP) 偽陽性について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

飛田 収 一・川喜田 睦 司

大石 賢 二・岡田 裕 作

竹内 秀 雄・岡田 謙一郎

吉 田 修

FALSE POSITIVE ELEVATION OF ALPHA-FETOPROTEIN DURING THE INDUCTION CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH TESTICULAR CANCER

Shuichi HIDA, Mutsushi KAWAKITA,

Kenji OISHI, Yusaku OKADA,

Hideo TAKEUCHI, Kenichiro OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

During induction chemotherapy, we experienced the false elevation of the tumor marker α -fetoprotein (AFP) in some disseminated testicular cancer patients. We discussed the possibility of the false elevation of the tumor marker AFP and evaluated the relationship between AFP and the markers of liver damage (GOT, GPT, LDH, etc.), the elevation of which were caused by induction chemotherapy of the VAB-6 regimen.

We evaluated each variable of the eleven patients with disseminated testicular cancer who had been treated in our hospital between 1979 and 1984. The elevation of each marker of liver damage was induced by the VAB-6 regimen, immediately after the end of each induction chemotherapy but not by other induction chemotherapy regimens.

A statistical study confirmed that there was a close correlation between the elevation of AFP and of the markers of liver damage, that is induced frequently by the induction chemotherapy of VAB-6 regimen.

Key words: Alpha-fetoprotein, False positive, Advanced testicular tumor, Liver toxicity, VAB-6 regimen

緒 言

α -Fetoprotein（以後、AFP と省略）は、HCG- β や LDH などとともに辜丸腫瘍マーカーとして重要なものである¹⁻³⁾。しかし、AFP の偽陽性に関する報告やその臨床的意義を考察した報告は少ない。

われわれは、VAB-6 化学療法にて著明な腫瘍の縮

少あるいは消失した後でも、さらに追加した導入化学療法により、一過性ではあるが AFP が軽度上昇する症例を経験した。こうした症例の化学療法中の AFP の推移を検討した結果、高率に偽陽性が起こり得る可能性が示唆されたため、AFP 偽陽性に関して、臨床的見地より検討を行なった。

対象と方法

1979年より1985年まで当教室にて治療した stage II, III 睾丸腫瘍 11 症例を対象とした。6 例は PVB 療法⁶⁾を行なったが、うち 3 例には再発に対して VP-16 を用いた salvage 療法⁶⁾を追加した。5 例は VAB-6 療法⁶⁾を行なった。これらの症例の各々の導入化学療法の回数は表のごとくである (Table 1)。

これらの症例のうち、治療前に AFP が正常範囲のものは 3 症例であり、現在も生存しており治癒したとみなされる症例は PVB 治療例の 1 例と VAB-6 症療法例の 6 例である。

検討方法

1) 各化学療法の肝機能におよぼす影響を検討する目的で、それぞれの導入療法ごとにその前後の AFP, GOT, GPT, LDH の変化を検討した。前の値は治療直前の値を、後の値は最も上昇した時点の値を用い、前後で有意差検定を行なった。

2) AFP の変動が有意であった治療群 (VAB-6 療法) に関して、AFP, GOT, GPT, LDH のそれぞれの項目間の相関関係について検討した。すなわち VAB-6 導入療法の各コースごとに、治療前、治療後 3-5 日目、治療後 6-9 日目、10-15 日目、の AFP 測定値とその測定に一致した他の項目 (GOT, GTP, LDH) の値を調査した。

これらの相関は、VAB-6 療法症例を治療前 AFP が異常高値であったもの (group 1) と治療前の AFP

が正常範囲内であったもの (group 2) の 2 つの group に分けて検討を行なった。

また AFP, GOT, GPT, LDH のそれぞれの値は、対数変換値を使用した⁷⁻⁹⁾。さらに、VAB-6 導入療法の治療前、治療後の各測定日ごとの AFP, GOT, GPT, LDH の測定値の経時的変動についても順位相関 (Spearman) により検討した。

結 果

1) 各療法における治療前後の AFP, GOT, GPT, LDH の変動

点線は治療前 AFP が異常値であったものを示し、実線は AFP 正常のものを示している。PVB 療法および salvage 療法を施行当時は AFP が 10 ng/ml 以下の測定は行なっていないため実線下向矢印 (↓) で示した。

PVB 療法群では、GOT, GPT は治療前後で、上昇率は低い有意に上昇している。LDH の変動は有意ではない。治療前 AFP 正常のものは、治療後に AFP の上昇は認められない (Fig. 1)。

Salvage 療法群では、GPT は有意に上昇しているが、AFP の正常のものは、やはり治療後に上昇したものはない (Fig. 2)。

VAB-6 療法群では、上記の治療群とちがいで、Fig. 3 のごとく治療前 AFP が正常であったもの、すなわち実線は、治療後には有意に上昇し、GOT, GPT, LDH も治療後に有意に上昇している (Fig. 3)。

2) VAB-6 療法群に関する AFP, GOT, GPT,

Table 1. Clinical feature of patients, treatment, response and prognosis.

No.	Name & Age	Side	Histology	Stage	Chemotherapy method and times	AFP maximum (ng/ml)	Response & Prognosis
1	T.N. 23	Rt	Em+Ch+S	III B ₂	PVB × 3	285	CR NED
2	H.N. 27	Rt	Ch+S	III C	PVB × 4	WNL	PR died
3	A.N. 31	Rt	Em+S	III B ₂	PVB × 4	84	CR died
4	N.H. 31	Rt	Em	III B ₂	PVB × 4, Salvage × 3	267	CR died
5	H.A. 22	Rt	Em+T+Ch	III B ₂	PVB × 4, Salvage × 5	3070	PR died
6	H.N. 23	Lt	Ch+Em	III C	PVB × 4, Salvage × 5	29	CR died
7	M.F. 28	Lt	Em+Ch	III A	VAB-6 × 3	1730	CR NED
8	H.K. 28	Lt	S	II B	VAB-6 × 3	WNL	CR NED
9	Y.H. 29	Rt	Em+T	III A	VAB-6 × 5	>700	PR NED
10	H.U. 26	Rt	Em+T+Ch+S	III B ₂	VAB-6 × 5	4500	PR NED
11	S.O. 40	Rt	S	II A	VAB-6 × 3	WNL	CR NED

Em: Embryonal carcinoma, Ch: Choriocarcinoma

T: Teratoma, S: Seminoma

NED: No evidence of disease

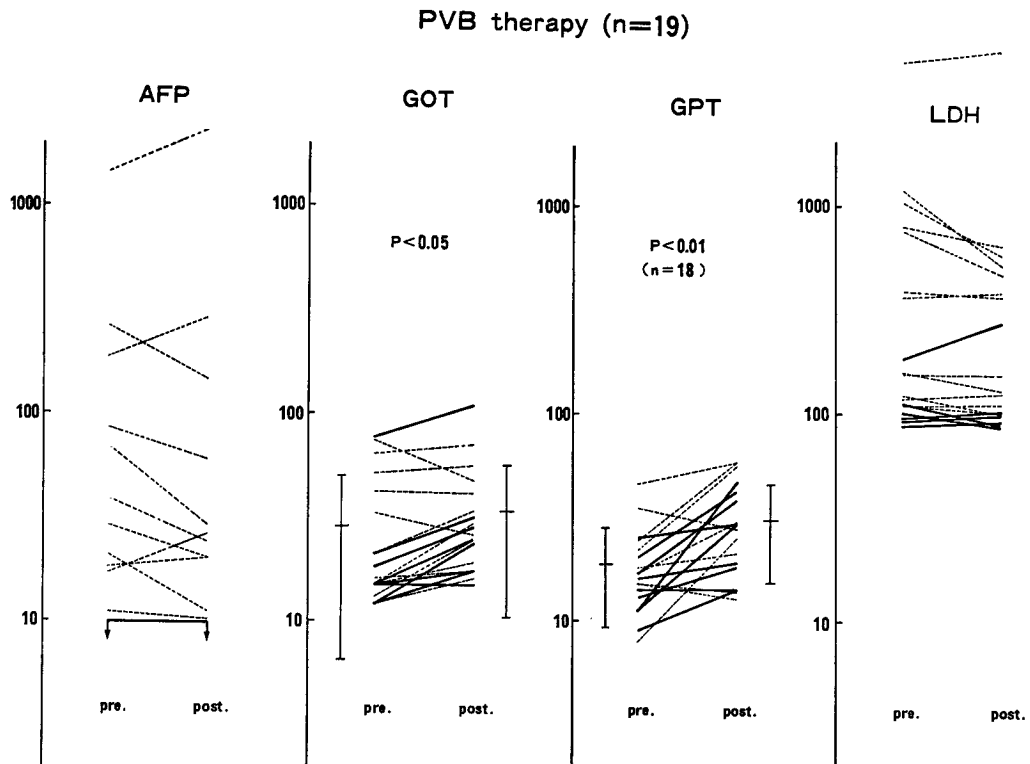


Fig. 1. Changes in AFP, GOT, GPT and LDH after PVB chemotherapy

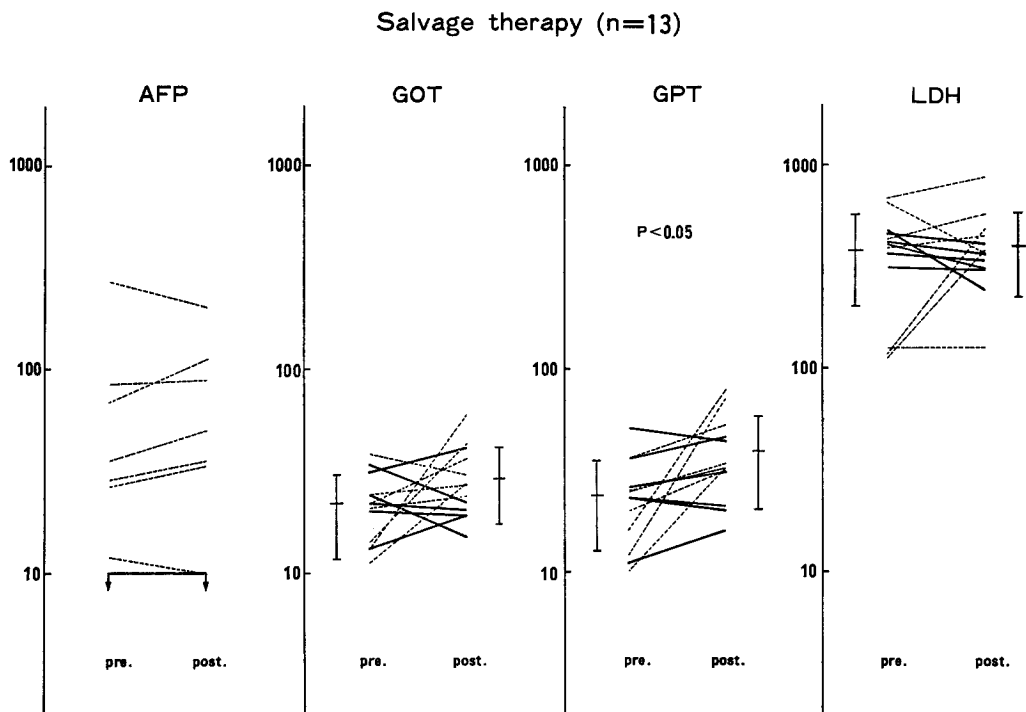


Fig. 2. Changes in AFP, GOT, GPT and LDH after salvage chemotherapy

VAB-VI therapy (n=17)

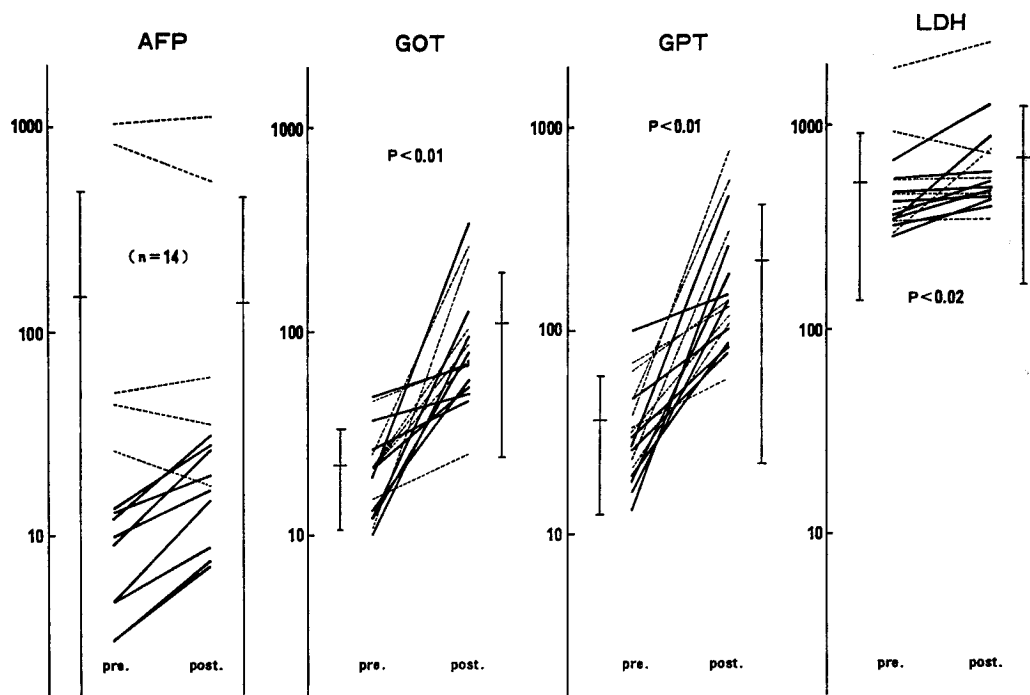


Fig. 3. Changes in AFP, GOT, GPT and LDH after VAB-6 chemotherapy

Table 2. Summary of correlation between four variables in each group.

Group 1: AFP were abnormal before VAB-6 chemotherapy.

Group 2: AFP were already WNL before therapy.

	before	3 days after		6 days after		10 days after			
Group 1 (n=6)	log(AFP)—log(LDH)	log(AFP)	log(LDH)	log(AFP)	log(LDH)	log(AFP)	log(LDH)		
	r=0.957	r=0.891	p<0.02	r=0.937	p<0.02	r=0.816	p<0.05		
	p<0.02								
	log(GOT)—log(GPT)	log(GOT)—log(GPT)		log(GOT)—log(GPT)		log(GOT)—log(GPT)			
r=0.949	r=0.940			r=0.940		r=0.940			
p<0.01	p<0.01			p<0.01		p<0.01			
Group 2 (n=11)	log(AFP)	log(AFP)	log(LDH)	negative	negative	negative	negative		
	log(LDH)	r=0.704	p<0.02	r=-0.712	p<0.05	r=0.777	p<0.02		
	log(GOT)—log(GPT)							log(GOT)—log(GPT)	
	r=0.957	r=0.952		r=0.713		r=0.679			
p<0.001	p<0.001			p<0.05		p<0.05			

LDH 間の相関

(1)の結果より、VAB-6療法群のそれぞれの項目値の相関を検討した (Table 2).

Group 1 は治療前 AFP が異常高値であったもの

を示し、group 2 は治療前の AFP が正常であったものを示している。

治療前では、group 1 において AFP と LDH および GOT と GPT との間に正の相関があり、

group 2 では AFP と他との相関はなく、GOT と GPT のみの相関がある。

治療後3日目では、group 1 においては GOT と GPT および GPT と LDH の相関がある。group 2 では GOT, GPT および LDH の3者間にいずれも強い相関があるが、AFP とは全く相関がない。

治療後6日目では、group 1 の AFP と GPT, GPT と LDH の間には有意の相関があるが、AFP と LDH とは相関がない。group 2 では AFP と LDH が有意のしかも負の相関があり、GOT と GPT, GOT と LDH とが正の相関がある。

治療後10日以上になると、group 1 ではそれぞれは全く相関がなく、group 2 では、AFP と LDH とはやはり負の相関、GOT と GPT とは正の相関がある。

次にそれぞれの group の各項目の間の順位相関 (Spearman) につき検討し、一覧表にした (Table 3)。

Group 1 では、AFP, GOT に相関を認めるが、他は相関がない。group 2 (AFP 治療前正常値群) では AFP と GOT, GPT とに強い相関を認めた。

次に VAB-6 療法を行なった症例につき具体的に示す。

症例 (10): 26歳, stage III B2, 奇形癌, 絨毛癌,

セミノーマ

Fig. 5 は、AFP と GPT の経過を示している。各導入療法ごとに、明確な GPT の上昇と一致した AFP の上昇を認めた。

この症例では、AFP の concanavalin A 吸着性について検討した。治療前高値を示した時期には、吸着性の部分と非吸着性の部分があり、辜丸腫瘍由来の AFP と考えられた。しかし、AFP が正常後に VAB-6 療法により 30 ng/ml まで再上昇した時点では、concanavalin A 吸着性の部分のみであり肝臓由来と思われた。

考 察

1981年 Javadpour¹⁰⁾ は辜丸腫瘍50症例を対象とし、AFP, HCG の偽陽性、偽陰性を調査し50例中6例 (12%) に AFP 偽陽性があったことを報告している。しかしその臨床的意味についての詳細な記載はない。

1983年 Pritchett ら¹¹⁾ は胎児性癌の PVB 化学療法中に肝炎を合併した症例において、腫瘍の残存を認めないにもかかわらず、AFP の上昇が持続した症例を報告しており、AFP の上昇が肝炎に関連していることを示唆している。

当教室で VAB-6 療法を行なった症例では、程度差

Table 3. Rank correlation coefficients between four variables.

Group 1

	log(GOT)	log(GPT)	log(LDH)
log(AFP)	r=0.830 P<0.05	—	—
	log(GOT)	—	—
		log(GPT)	—

Group 2

	log(GOT)	log(GPT)	log(LDH)
log(AFP)	r=0.866 P<0.02	r=0.946 P<0.01	—
	log(GOT)	r=0.777 p<0.05	—
		log(GPT)	—

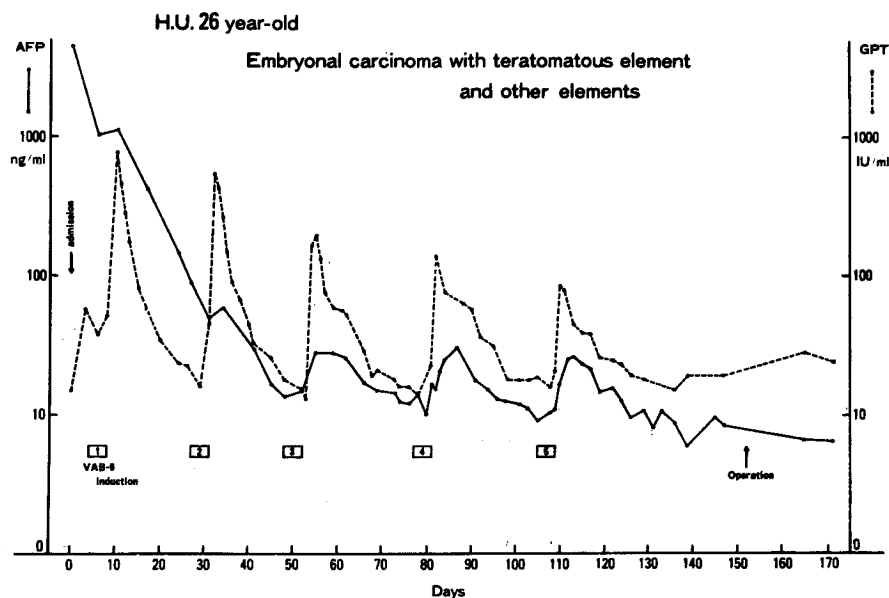


Fig. 4. 26-year-old male with embryonal carcinoma with teratoma, choriocarcinoma and seminoma, serum AFP levels have been elevated transiently in parallel with serum GPT levels after VAB-6 chemotherapy.

はあるが、全症例において一過性の GOT, GPT, LDH, γ GTP, LAP などの上昇があり、同時期に AFP の上昇を認めた。

化学療法前 AFP 高値群 (group 1) では AFP と LDH との間に正の相関があり、AFP と GOT, GPT との相関はないことより、AFP も LDH と同様に腫瘍由来であると思われる。治療前 AFP 正常値群 (group 2) では、GOT と GPT の相関はあるが、AFP と他のパラメータとの相関はない。

治療後3日目では、group 1 においては GPT と GOT, GPT と LDH に相関があり、LDH の上昇は腫瘍由来のみではなく肝機能障害も加味されているようである。group 2 では GOT, GPT, LDH の3者間の強い相関のみで、AFP とは全く相関がない。このことは肝機能障害により GOT, GPT, LDH は同様な動きをするが、AFP は全く違う変化と考えられる。

治療後6日目では、group 1 では AFP は GPT と、GPT は LDH と相関しており、AFP と LDH は腫瘍マーカーとしてよりも、肝機能障害に関連があることが推察できる。group 2 では、GOT, GPT, LDH が肝機能障害の指標とすると、AFP と LDH が負の相関を示すことにより、AFP は肝機能障害とは関連が深い、GOT, GPT, LDH などとは違った機構により産生されているようである。

治療後10日以上になると、group 2 では、AFP と

LDH とは負の相関があり、GOT と GPT とは正の相関がある。このことは、LDH は肝機能障害の指標ではあるが、GOT や GPT の上昇の機序とは違うと思われる。

以上の検討より、GOT, GPT, LDH の上昇が肝機能障害を意味しているならば、AFP は肝機能には関連があるが、肝機能障害の指標とは全く違う意味があると考えられる。

一般的には肝機能障害後の一過性の AFP の上昇は肝細胞の再生によるものとする考え方がある。

さらにわれわれの経験した症例では、GOT, GPT の上昇が、CDDP の多量投与後2-3日後に急激に起こっていることより、肝機能障害の引き金として多量の CDDP が関与をしていると思われた。文献では CDDP の 80 mg/m² 投与にて一過性の GOT, GPT の上昇を認め、肝生検にて CDDP による肝毒性を示唆した報告がある^{12,13)}。

薬剤による肝機能障害で一過性の AFP の上昇を惹起する実験では、四塩化炭素 (CCl₄) や、発癌剤によるものがある。特にラットの発癌実験では、アゾ色素による肝癌発生過程で肝癌のみられない早期に 20,000 ng/ml にも達する AFP の上昇を認めたとする報告もある¹⁴⁾。

これらの報告にあるように、VAB-6 療法時の、CPM, VBL, ACD, CDDP の組み合わせが、肝機能障害を引き起こし、さらに AFP の上昇を引き起こ

す可能性があると考えられる。

AFPの測定は、現在ではもっぱらRIA法が用いられ、その測定感度は非常に高くなっている。このような測定精度の向上した状況下でも、肝障害の指標としてのAFPと睾丸腫瘍由来のそれとは区別が困難なものとされてきた。しかし最近、Ruoslahti¹⁶⁾、遠藤¹⁶⁾、土田¹⁷⁾、青柳¹⁸⁾らによれば、この両者の間にはAFPに含まれる糖成分に若干の差異が予想され、この差異はconcanavalin Aへの吸着性の差異として測定されるようになったと報告している。これらの報告では、yolk sac由来のAFPのconcanavalin A吸着性は約50%であるのに対して、肝炎などではほとんどが吸着性分画を示すと言われている。

症例(10)において、この測定が可能であり、化学療法中の再上昇は、肝臓由来によることが示唆され、今回の臨床的推定を裏付ける結果であった。

現在まで、進行性睾丸腫瘍の化学療法中に、その化学療法が原因でAFPの上昇をきたしたという報告はないが、今回の報告のごとく、VAB-6療法などの強力な化学療法によって一過性のAFPの上昇が起こりうることは留意すべきである。

結 語

1) VAB-6療法を行なった症例で、GOT、GPT、LDH、 γ -GPTなどの上昇と平行したAFPの一過性の上昇を経験した。

2) 1979年より1984年まで当教室で治療した進行性睾丸腫瘍11例につき、PVB療法、salvage療法、VAB-6療法のそれぞれによる肝障害の有無につき検討した。

VAB-6療法症例ではGOT、GPT、LDHは化療後有意に上昇しており、治療前正常であったAFPも治療後有意に上昇していた。

3) VAB-6療法後のAFPの一時的軽度の上昇は一過性の肝機能障害と強く相関していた。

4) 一部の症例ではAFPのconcanavalin Aへの吸着性の検討が可能であり、治療前正常であったAFPの一過性の上昇は肝臓由来と思われた。

AFPのconcanavalin Aへの吸着性に関して御検討を下さいました新潟大学医学部第三内科青柳豊先生に感謝致します。

なお本論文の要旨は第34回泌尿器科中部連合総会において発表した。

文 献

- 1) 吉田 修・飛田収一：睾丸腫瘍，第1編治療法の種類とその選択。日本臨床 42：251～254，1984，第2編 器官別集学的療法。日本臨床 42：858～862，1984
- 2) 川上 寧・臼田和正・公平昭男・高井修道・古畑哲彦：AFP産生睾丸腫瘍症例における血中AFPの理論的および実測減衰線の臨床的応用について。日泌尿会誌 74：790～797，1983
- 3) Lange PH and Fraley EE：Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors. The Urol Clin of North Am 4:393～406，1977
- 4) Einhorn LH：Testicular cancer as a model for a curable neoplasma: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 41: 3275～3280，1981
- 5) Williams SD, Einhorn LH, Greco F A, Oldham R and Fretcher F: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. Cancer 46: 2154～2158，1980
- 6) Vugrin D, Herr HW Jr, Whitmore WF, Sogani PC and Golbey RB: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. Ann Intern Med 95: 59～61，1981
- 7) 若林正雄・細見 弘・森 英樹・田崎武信：正常値の推移と多変量解析。日本臨床 34：14～30，1976
- 8) 北村元仕・飯森糸子・飯塚悦功・久米 均：正常値の決定法。臨床病理 27：125～143，1979
- 9) 上坂浩之・後藤昌司：ベキ変換にもとづく臨床検査データの解析。応用統計学 Vol.9, No.1, 23～33，1979
- 10) Javadpour M and Soares T: False-positive and false-negative alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin assays in testicular cancer. Cancer 48: 2279～2281，1981
- 11) Pritchett TR and Skinner DG: Embryonal carcinoma with falsely positive elevation of serum alpha-fetoprotein after curative therapy: A case report. J Urol 131: 970～971，1984
- 12) Cavalli F, Tschopp L, Sonntag RW and Zimmermann A: A case of liver toxicity following cis-dichlorodiammineplatinum (II)

- treatment. *Cancer Treat Rep* **62**: 2125~2126, 1978
- 13) Hill J M, Loeb E, MacLellan A, Hill, NO, Khan A and King JJ : Clinical studies of Platinum coordination compounds in the treatment of various malignant disease. *Cancer Chemo Rep* **59**: 647~659, 1975
- 14) 渡部博之・平井秀松：ラットおよびマウスの AFP に関する研究. 平井秀松・塚田 裕編集：癌胎児性蛋白質…肝癌をめぐる… 37~45, 南江堂出版, 東京, 1980
- 15) Ruoslahti E, Engvall E, Pekkala A and Seppala M : Developmental changes in carbohydrate moiety of human alpha-feto-protein. *Int J Cancer* **22**: 515~520, 1978
- 16) 遠藤康夫・宮崎 純：血液生化学診断 α -Feto-protein. *総合臨床* **30**: 271~274, 1981
- 17) 土田嘉昭・金子道夫・本名敏郎・斎藤純夫・遠藤康夫・宮崎 純：ヨークサック腫瘍由来 α -フェトプロテインの concanavalin A 非吸着性に関する研究. *医学のあゆみ* **119**: 20~22, 1981
- 18) 青柳 豊・市田文弘：原発性肝癌由来および良性肝疾患由来アルファフェトプロテイン (AFP) の糖鎖特異性に関する研究. *臨床病理* **31**: 1286~1293, 1983

(1986年4月2日迅速掲載受付)