

- 11) **Tsukazaki, K., Hayman, E.G. and Ruoslahti, E.:** Effects of ricin A chain conjugates of monoclonal antibodies to human α -fetoprotein and placental alkaline phosphatase on antigen-producing tumor cells in culture. *Cancer Res.*, **45**: 1834~1838, 1985.
- 12) 武藤一朗, 藍沢喜久雄, 田中典生, 藪崎 裕, 田中申介, 片柳憲雄, 鈴木 力, 田中乙雄, 武藤輝一: ヒト胃癌細胞株に対するモノクローナル抗体の作製とその組織反応性の検討. 第51回日本癌学会総会記事, p. 349, 1992.
- 13) **Hancock, M.C., Langton, B.C., Chan, T., Toy, P., Monahan, J.J., Mischak, R.P. and Shawver, L.K.:** A monoclonal antibody against the c-erbB-2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res.*, **51**: 4575~4580, 1991.
- 14) **Ozawa, S., Ueda, M., Ando, N., Abe, O., Minoshima, S. and Shimizu, N.:** Selective killing of squamous carcinoma cells by an immunotoxin that recognizes the EGF receptor. *Int. J. Cancer*, **43**: 152~157, 1989.
- 15) 藍沢喜久雄, 武藤一朗, 片柳憲雄, 鈴木 力, 田中乙雄, 武藤輝一: 新たに樹立されたスキルス胃癌培養細胞株 (TSG6) の性状と各種抗癌剤に対する感受性. 第49回日本癌学会総会記事, p. 220, 1990.

3) 絨毛性疾患における腫瘍マーカー

新潟大学医学部産婦人科学教室 (主任: 田中憲一教授) 吉谷 徳夫・山本 泰明
 倉田 仁・東野 昌彦
 石井美和子・安田 雅弘
 五十嵐裕一・金子 亨
 倉林 工・中村 稔
 風間 芳樹・児玉 省二
 田中 憲一

Tumor Marker in Trophoblastic Disease

Norio YOSHIYA, Yasuaki YAMAMOTO, Hitoshi KURATA,
 Masahiko HIGASHINO, Miwako ISHII, Masahiro YASUDA,
 Hirokazu IKARASHI, Toru KANEKO, Takumi KURABAYASHI,
 Minoru NAKAMURA, Yoshiki KAZAMA, Shoji KODAMA
 and Kenichi TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
 Niigata University School of Medicine
 (Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

Human chorionic gonadotropin (hCG) is the most useful as the tumor marker in trophoblastic disease. Recently, highly sensitive and specific assay for hCG anti hCG- β

Reprint requests to: Norio YOSHIYA,
 Department of Obstetrics and Gynecology,
 Niigata University School of Medicine,
 Asahimachi-Dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
 新潟大学医学部産婦人科学教室

吉谷 徳夫

carboxyl terminal peptide antibody (hCG-CTP assay) was developed. The sensitivity of the hCG-CTP assay in serum and urine was 0.2 mIU/ml. Cross reactivity with LH was little observed.

In this paper, we dealt with the application of the hCG-CTP assay in management of hydatidiform mole patient and the problem of the assay which was observation of cross reactivity with hCG-like substance (hCG-LS) in serum and urine of women with hypergonadotropinism. It was indicated that administration of gonadotropin-releasing hormone, Buserelin, was inhibited hCG-LS in serum and urine of choriocarcinoma patient with hypergonadal state after remission.

Key words: Trophoblastic disease, hCG-CTP assay, hCG-like substance
絨毛性疾患, hCG-CTP 法, hCG 様物質

はじめに

近年、モノクローナル抗体作製技術の確立に伴い多くの腫瘍マーカーが開発され、癌の早期診断ならびに病態把握におけるその有用性についての検討がなされている。

絨毛性疾患と関連した腫瘍マーカーには、hCG (human chorionic gonadotropin), SP1 (Schwangerschaftsprotein 1)¹⁾, PP (placental tissue protein 5, 10, 11, 12)²⁾などが挙げられるが、本疾患において临床上必須のマーカーは hCG であり、病態把握への有用性という点では他科領域も含めて他の追従を許さないほぼ理想的な腫瘍マーカーと言える。

本稿では、近時開発された高感度 hCG 測定法による絨毛性疾患の管理ならびに留意点について概説する。

I. 高感度 hCG 測定法

胎盤性糖蛋白ホルモンである hCG は、下垂体 LH, FSH, TSH などと同様に2つの相異なる α -および β -subunit の非共有結合から成る。 α -subunit のアミノ酸一次構造はこれら各ホルモン間で同一であるが、 β -subunit は各々固有の構造であり、特異性を有している³⁾。しかし、hCG と LH の β -subunit は極めて類似しており、僅かに hCG- β の C 末端に存在する30個のアミ

ノ酸残基 (β -subunit carboxyl terminal peptide: β -CTP) に差を認めるにすぎない³⁾。

従来のポリクローナル抗体を用いた hCG 測定では、hCG と LH 間の識別は不可能であり、LH の生理的濃度範囲に相当する微量 hCG を所謂「LH レベル」と言う表現が臨床的に用いられている⁴⁾。すなわち、卵巣機能を有する場合 20 iu/l 以下、卵巣機能を欠く場合 80 iu/l 以下を「LH レベル」とし、理論的には20万個の絨毛細胞は 10 iu/day の hCG (LH レベル) を産生・分泌するとされている。しかし、近年、特異性の高い抗体が次々に開発され、特に hCG β -CTP 部分に対する特異的抗体を用いた enzyme immunoassay (以下 hCG-CTP) が開発され⁵⁾、LH の干渉を排した微量測定が可能となってきた。現在、教室では高感度 hCG 測定法として hCG-CTP を含め3つの測定法を臨床導入している (表 1)。

II. 胞状奇胎娩出後の管理

現在、日産婦学会の絨毛性疾患取扱い規約では胞状奇胎娩出後の尿中 hCG 値の推移パターンを、経過順調型 (type I) では、奇胎娩出後5週で 1,000 iu/l, 8週で 100 iu/l, 12週で LH レベルの3点を結ぶ線を鑑別ライン discrimination line とし、何れの時点におい

表 1 高感度 hCG 測定法

キット名	原理	検体	感度	LH との交差
ハイツインクロン hCG 「栄研」	LAR	尿	1 iu/l	<0.01 %
HCG-CTP テスト「T.T.S」	EIA	尿・血清	0.2 mIU/ml	0.018 %
ストラタス hCG アッセイ	EIA	血清	2 mIU/ml	0.65 %

LAR: ラテックス凝集反応, EIA: 酵素免疫反応

てもこのラインを下まわる場合としているが(図1), 血中 hCG-CTP 値を追跡した教室の成績では 18.7 ± 7.6 週で測定感度以下の達することが明らかとなった⁶⁾. 他施設においても血中 hCG-CTP 値は20週の時点で陰性化すると成績が得られており⁷⁾, hCG-CTP 測定では他の測定法に比較し8週ほど長期に追跡評価が可能であり, 絨毛性疾患の寛解基準が厳密なものとなり, その管理が徹底してきたことにより, 胞状奇胎後の絨毛癌発生の減少が報告されている⁸⁾.

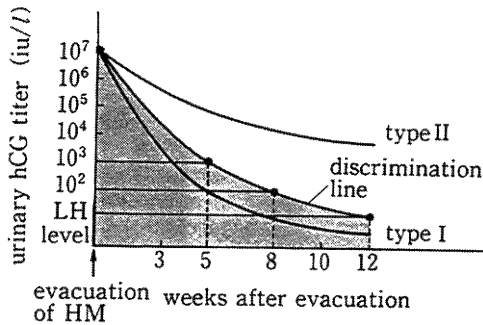


図1 奇胎娩出後の尿中 hCG 値の推移パターンの分類

III. hCG-CTP 測定の留意点

hCG-CTP 測定系は LH の交差性をほぼ排除できたものの, 新たに hCG-like substance (hCG-LS) の干渉という問題を提起した. 健康成人血中の hCG-CTP 値は, 男性では10~50才代にわたり全て測定限界以下であるが, 女性では40代前半まで測定限界以下であるが, それ以降の年齢では測定値として陽性例が多くみられることが報告されている(図2)⁶⁾. 高齢婦人において hCG-LS と考えられる物質が出現する機序として, 下垂体で LH とは別に hCG-LS を産生しているのか, または, hCG-LH の precursor が同じ gene より産生されていることより, 更年期後の恒常的高 LH 血症の存在に引きずられて hCG-LS が出現するかが論ぜられている⁹⁾⁻¹¹⁾. その詳細については現在不明であるが, hCG-CTP 測定のカットオフ値を考える際には, 患者年齢と恒常的高 LH 血症の存在の有無を考慮しなければならない.

IV. Gn-RH agonist 投与による hCG-LS の抑制—絨毛癌の寛解判定と関連して—

絨毛性疾患徳に絨毛癌の管理・治療においては, 若年

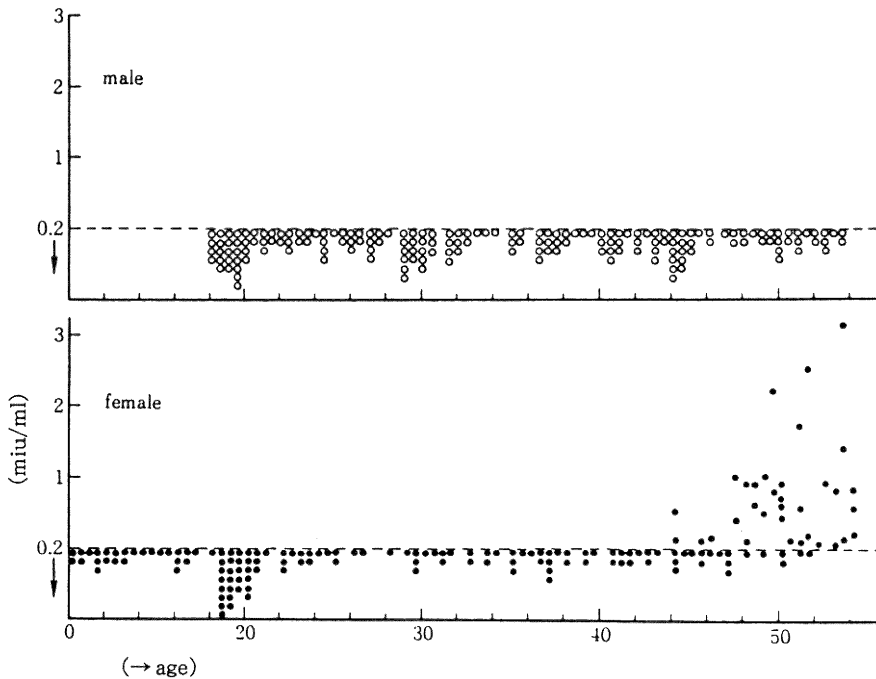


図2 正常人血清中 hCG-CTP

の患者であっても強力な化学療法や内性器摘出に伴い卵巣機能の低下・廃絶を来した患者において hCG-LS の干渉を疑わせる現象が観察される。hCG-LS の存在が想定され寛解判定に苦慮する場合、性ステロイド投与による negative feedback 機能にからめて hCG-LS の抑制を図るという試みがなされ、臨床的にある程度の有

用性が報告されている¹²⁾。我々は子宮内膜症の治療薬として頻用されている gonadotropin-releasin hormone (Gn-RH) agonist の1つである Buserelin を投与し、hCG-LS を抑制できるか否か検討したのでその症例経過を紹介する(図3, 4)。

症例は34才、転移性奇胎の既往あり、加療後外来経過

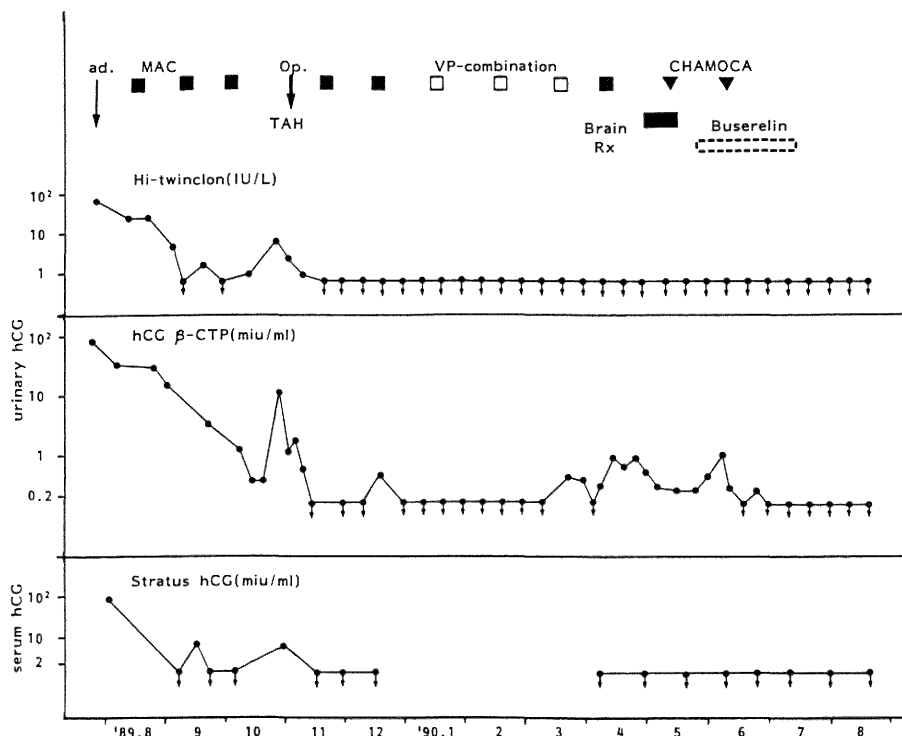


図3 臨床経過(絨毛癌, 34歳)

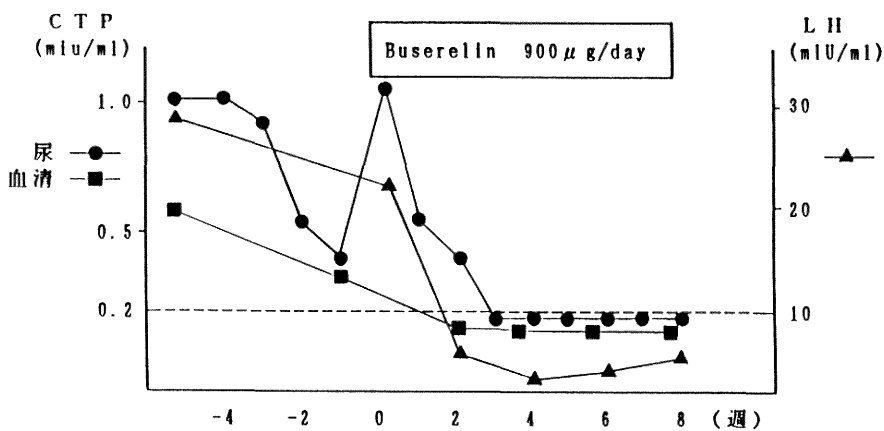


図4 Buserelin 投与による CTP の動態

観察中 hCG の再上昇を認め入院。絨毛癌診断スコア 9点。子宮筋層に病巣を認め、化学療法 (MAC, VP-combination) および子宮摘出により尿 hCG-CTP 値は 1989 年 12 月末より測定感度以下となるも、翌年 3 月以降 0.5~1.5 mIU/ml と不安定となり、また、その頃より基礎体温も一相性となった。一時、脳転移が疑われたため頭部照射をおこなったが、最終的に脳転移は否定された。血清 LH は 29.3 mIU/ml であり、hCG-LS の存在を想定し、追加化学療法 (CHAMOCA) を施行しつつ、5 月末より Buserelin (900 μ g/日) 投与を開始した。LH は Buserelin 後 2 週で 5.5 mIU/ml に低下し、その後も Buserelin 投与中は 5 mIU/ml 以下で推移した。血清 hCG-CTP 値は Buserelin 投与後 2 週の時点で、尿 hCG-CTP 値は投与後 3 週の時点で 0.2 mIU/ml 以下となり、その後も測定感度以下で推移した。以後の外來経過においても再発を見ていない。

以上の結果より、化学療法施行中に Buserelin 投与を行ったため、化学療法の効果も否定しえないが、LH 動態からみて、Buserelin により hCG-LS が抑制されたものと判断された。

Buserelin を含む各種 Gn-RH analogue のいくつかは、乳癌¹³⁾、前立腺癌¹⁴⁾ や卵巣癌¹⁵⁾ に対して有効であることが報告されており、その作用機序として、持続的下垂体刺激による脱感作後の gonadotropin の低下、その結果としての性ステロイドホルモン低下の他に、腫瘍細胞に対する直接作用も示唆されていることから、我々は絨毛癌培養細胞 σ GCH-1 (m)¹⁶⁾ を用いて、その増殖能および hCG 分泌能に及ぼす Buserelin の影響について検討したが、何れにおいても Buserelin の影響は観察されなかった¹⁷⁾。

おわりに

胞状奇胎娩出後の管理において従来「LH レベル」と表現されていた寛解基準が、LH との交差性をほぼ排除した hCG-CTP 測定法の開発・臨床導入に伴い、より厳密なものになってきた。本測定系の問題点として hCG-LS の干渉が挙げられる。絨毛癌患者において、hCG-LS の存在が想定され寛解判定に苦慮する場合、これを除外する方法の 1 つとして Buserelin 投与は臨床的に有用と判断された。

参考文献

- 1) **Tatainov, Y.S., et al.:** Development of a radioimmunoassay for pregnancy-specific β 1 globulin and its measurement in serum of patients with trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Int. J. Cancer*, **19**: 161, 1977.
- 2) **Inaba, N., et al.:** Possible new markers in trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **143**: 973, 1982.
- 3) **Hussa, R.O.:** Human chorionic gonadotropin, a clinical marker: A review of its biosynthesis. *Ligand Rev.*, **3**: 1, 1981.
- 4) 日本産婦人科学会・日本病理学会編: 絨毛性疾患取扱い規約. 金原出版, 東京. 1988.
- 5) **TH-83E 研究会 (代表世話人: 竹内正七):** EIA 法による超高感度 hCG 測定試薬 (TH-83E) の臨床応用. *産科と婦人科*, **53**: 1482, 1986.
- 6) 佐藤芳昭, 他: 抗 CTP 抗体を利用した hCG の超微量酵素免疫測定法とその臨床応用. *日産婦誌*, **38**: 1079, 1986.
- 7) 友田 豊, 他: 絨毛性疾患の診断と治療. *産婦人科治療*, **63**: 493, 1991.
- 8) **Ishizuka, N., et al.:** Gestational Trophoblastic Disease. The University of Nagoya Press, 1990.
- 9) **Body, J.J., et al.:** The human chorionic gonadotropin-like substance in the plasma of normal nonpregnant subjects is not modulated by the gonadotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **52**: 1249, 1981.
- 10) **Fiddes, J.C., et al.:** The cDNA of β -subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by read through into the 3'-untranslated region. *Nature*, **284**, 1980.
- 11) **Hartree, A.S., et al.:** Studies of the human chorionic gonadotropin-like substance of human pituitary glands and its significance. *J. Endocr.*, **96**: 115, 1982.
- 12) 磯崎太一, 他: 黄体卵胞混合ホルモン剤の hCG like substance 分泌に対する抑制効果—特に絨毛性疾患管理中の臨床応用について—. *日産婦誌*, **43**: S-414, 1991.
- 13) **Dowsett, M., et al.:** A dose-comparative endocrine-clinical study of leuprorelin in premenopausal breast cancer patients. *Br. J. Cancer*, **62**: 834, 1990.
- 14) **Tolis, G., et al.:** Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with

- luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **79**: 1658, 1982.
- 15) **Peterson, C.M., et al.**: A long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist inhibits the growth of a human ovarian epithelial carcinoma (BG-1) heterotransplant in the nude mouse. Obstet. Gynecol., **76**: 264, 1990.
- 16) **安達茂実, 他**: ヒト絨毛癌細胞株よりの肺転移好発亜株の樹立とその性状. 日産婦誌, **38**: 961, 1986.
- 17) **金沢浩二, 他**: 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—. 日産婦誌, **44**: 1297, 1992.

4) 性器腫瘍における腫瘍マーカーについて

新潟大学医学部泌尿器科学教室 谷川俊貴

5) 小児悪性腫瘍における腫瘍マーカーの意義

新潟大学医学部小児外科 (主任: 岩淵 眞教授) 大沢 義弘

Tumor Markers for Pediatric Malignancies

Yoshihiro OHSAWA

*Department of Pediatric Surgery,
Niigata University School of Medicine
(Director: Professor Makoto IWAFUCHI)*

For neuroblastoma is one of the hormone producing tumor so have many tumor markers, for example urinary VMA, HVA, serum NSE, VIP.

The preoperative levels of serum LDH, NSE, and VMA excretion correlate the prognosis of neuroblastoma relatively, but the DNA ploidy pattern and N-myc oncogene amplification correlate more sensitive in the most of patients with neuroblastoma. Regarding to liver malignancies, the level of serum AFP in child is higher and more sensitive than in adult liver cell carcinoma especially in cases of hepatoblastoma.

After chemotherapies even if some cases with malignancy have mass of tumor but the level of tumor markers decrease to normal level.

Key words: DNA ploidy, N-myc oncogene, VMA mass screening, AFP
DNA プロイディ, N-myc 癌遺伝子, VMA マスクリーニング, AFP

Reprint requests to: Yoshihiro OHSAWA,
Department of Pediatric Surgery,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児外科教室

大沢 義弘