尿路性器組織中 hCG に関する研究

—特に腫瘍組織を中心に—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 荒 川 創 一
(主任: 石神襄次教授)

STUDIES ON HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN NORMAL AND TUMOR TISSUES OF HUMAN UROGENITAL ORGANS

Soichi Arakawa

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. J. Ishigami)

The concentrations of hCG in human tissues were measured. One hundred and nine tissue samples were obtained by surgery and autopsy. They were composed of genitourinary tumor tissues, normal tissues and tissues of benign diseases—testicular tumors, normal testes, renal adenocarcinomas, normal kidneys, benign prostatic hyperplasias (BPHs), bladder tumors and so on. HCG concentrations in peripheral and testicular venous blood were also measured in almost the same patients (peripheral venous blood in 59 samples, testicular venous blood in 36 samples).

The concentrations of hCG in tissue extracts and serum were measured by radioimmunoassay with anti hCG- β antiserum.

The following results were obtained.

- 1) In all of normal testes, seminomas and non-seminomatous germ cell tumors (NSGTs), tissue concentrations of hCG were positive. The average of them were 66.6, 439.7 and 3355ng/g $\cdot$ tissue.
- 2) HCG concentrations in the testes of prostatic cancer patients under diethylstilbesterol diphosphate administration were positive in 68.8% of them and the average of them was 19.2ng/g $\cdot$ tissue.
- 3) Positive tissue concentration of hCG in the normal kidney was seen in 66.7% and 41.7% in renal adenocarcinomas.
- 4) HCG was detectable in 85.7% of bladder tumor tissues composed of transitional cell carcinoma, 60% of normal epididymis and 33.3% of BPH.
- 5) HCG concentration of testicular venous blood was positive in 91.7% of seminoma and 50% of NSGTs, but was detectable in none of testes under anti-androgen therapy and normal condition.
- 6) Positive rate of hCG in peripheral venous blood was 58.8% in seminomas and 60% in NSGTs.
- 7) In three of four patients with testicular tumors, hCG concentrations of tissue, testicular and peripheral venous blood were related with gradient, the highest in the former, and so hCG secretion from tumors was suggested.
- 8) Dilution curves of testicular tumor extracts and standard curve of CR119 hCG were parallel on the semi-logarithmic section paper in such a way that the existence of hCG-like substance was justified.

要旨: Human chorionic gonadotropin (hCG) のヒト各種組織内濃度を測定した。対象とした組織は泌尿生殖器系腫瘍組織, 正常組織および良性疾患組織である。手術または剖検により得た109例の検体(組織)のうち主たるものは睾丸腫瘍, 正常睾丸, 腎腺癌, 正常腎, 前立腺肥大症腺腫(BPH), 膀胱腫瘍等である。またこれらの対象患者を中心に末梢および精巣静脈血中 hCG をも測定した。hCG 測定は抗 hCG- β 抗血清を用い, 二抗体法 Radioimmunoassay により免疫学的に特異的に行なつた。組織内 hCG 陽性率は, 正常睾丸および Germ cell 由来の睾丸腫瘍とともに100%と高く, その平均濃度は Non-seminomatous germ cell tumor (NSGT), Seminoma, 正常睾丸の順で前者に高い値であつた。一方, 抗男性ホルモン療法中の前立腺癌患者の睾丸では68.8%に hCG 陽性をみた。また, 正常腎で66.7%, 腎

腺癌で41.7%, 膀胱腫瘍で85.7%, BPHで33.3%, 正常副睾丸で60%にhCG陽性を認めた。末梢血中hCGはSeminomaで58.8%, NSGTで60%に陽性をみた。精巣静脈血中hCGはSeminomaで91.7%, NSGTで50%に陽性であったが、正常睾丸および前立腺癌患者睾丸ではすべて陰性であった。末梢血中hCG陽性の睾丸腫瘍では組織中、精巣静脈血中および末梢静脈血中hCG濃度が前者に高い勾配をもって相関し、腫瘍組織からのhCG分泌が示唆された。

結 言

ヒト絨毛性ゴナドトロピン—human chorionic gonadotropin (以下hCGとする)—は糖蛋白ホルモンで、生理的には妊娠6日目より分娩までの間、妊婦胎盤より分泌される。また、主として産婦人科領域では、絨毛性腫瘍の診断と治療に血中hCGが指標として以前より用いられている¹⁾。一方、異所性hCG産生腫瘍として肝癌²⁾、悪性黒色腫、肺癌、胃癌、松下部腫瘍^{3,4)}等が古くから知られている。近年、hCG- β subunitに対するRadioimmunoassay (以下RIAとする)が発達し、免疫学的に特異的にhCGの微量測定が行なわれるようになり、一般の腫瘍および正常組織からもhCG類似物質が産生されることが明らかにされ、さらに酵素抗体法等により組織化学的にもそれら産生細胞の存在が証明されている。しかし、尿路性器系臓器の組織中hCG測定に関する報告はきわめて少ない。睾丸腫瘍においては血清中hCGが陽性となるものが多く、腫瘍markerとして重要な意義を有しており、腫瘍組織中のhCG濃度および腫瘍組織型によるその差異を明らかにすることはhCGの産生機序、分泌動態の考察上肝要であると考え。著者は、睾丸を中心に尿路性器悪性腫瘍および正常組織、さらに一部の良性疾患組織中のhCG濃度を測定し興味ある知見を得たので報告する。また、これらの対象患者を中心に泌尿器系各種疾患における末梢血中hCGおよび精巣静脈血中hCGを測定したので、それらの成績も報告する。

対象および方法

(1) 対象組織

対象組織は手術または剖検により得たもので、組織抽出を行なうまで -80°C にて凍結保存した。得られた検体数は総計109例である (Table 1, 2)。

(2) 組織抽出

組織抽出はYoshimotoら⁵⁾の方法により行なつた。すなわち、採取組織1gあたりを5 mlの酢酸内でhomogenizeし、 85°C 温浴中で30分間攪拌後、 4°C にて 1.2×10^4 cycle/min 30分間遠心分離を行ない、上清を凍結乾燥する。さらに乾燥したものを 0.01M phosphate saline bufferに溶解し、 4°C 下で、 1.2×10^4

cycle/min 30分間遠心分離を行ない、その上清を組織抽出液として測定に供するまでの間 -20°C にて凍結保存し、その後RIAにてhCG濃度を測定した。Yoshimotoら⁵⁾の報告による同抽出過程のhCG回収率は66~94%である。

(3) 末梢血および精巣静脈血の採取

各種泌尿器患者 (大部分はその後、組織内hCG濃度を測定している) の術前、末梢血を採取、血清分離し、RIAまで -20°C にて凍結保存した。対象疾患は、尿路性器悪性腫瘍48 (睾丸腫瘍29, 前立腺癌6, 膀胱腫瘍4, 尿管癌1, 腎癌6, 腎盂腫瘍2), 同良性疾患11 (副睾丸結核1, 前立腺肥大症5, 尿道血管腫1, 水腎症1, 膿腎症1, 腎のう胞1, 副腎腺腫1) である。

また、除睾丸に際し精巣静脈血を採取、血清分離し、RIAまで -20°C にて凍結保存した。精巣静脈血とは、除睾丸に際し精索断端をコッヘルにて把持し、精索および睾丸その他を一塊として摘出したのち、精索断端より滴下採取したものである。腎腫瘍1例、精索静脈瘤1例については除睾丸は行なっていないが、原疾患に対する手術中に注射針にて精巣静脈を穿刺し同静脈血を採取し検体とした。除睾丸時に精巣静脈血を採取した30例の基礎疾患は睾丸腫瘍17 (Seminoma 12, Non-seminomatous germ cell tumor (以下NSGTとする) 4, Non-germinal testicular tumor (以下NGTTとする) 1), 前立腺癌10, 尿道腫瘍2 (全去勢術を施行) および副睾丸炎1であった。

睾丸腫瘍4例において末梢血中、精巣静脈血中および組織中の三者のhCG濃度を比較検討した。なお、本論文中「睾丸腫瘍」は、Seminoma, NSGTおよびNGTTの三者を意味するものとする。

(4) Radioimmunoassay

組織抽出液中および血清 (末梢血と精巣静脈血) 中hCGの測定は、hCG- β subunitに対する抗体を用いた抗体法RIAにより免疫学的に特異的に行なつた。hCG- β subunitに対する抗体 (SB-6) および標準曲線とIodinationに用いたhCG純末 (CR119) は、National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseasesより提供された。血清および組織

抽出液の RIA の最小検出濃度は0.8ng/ml⁶⁾であり、血清では同未満を hCG 陰性とし、組織では4ng/g・tissue 未満を陰性(すなわち組織抽出液では0.8ng/ml 未満を陰性とし、それを ng/g・tissue に換算したもの)とした。陰性(not detectable)は n.d.と略記した。Luteinizing hormone (LH) との Cross-react は25%以下で認められた。hCG-iodination は¹²⁵I-Naを用い、Sephadex G-75 column (1×13cm) chromatography にて Hattori ら⁶⁾の方法により行なつた。一部の検体は、第一ラジオアイソトープ研究所より提供された Mallincrodt RIA-Quant β-hCG Test Kit により測定した。同 Kit の hCG 標準末による標準曲線と、CR119 hCG による標準曲線は片対数方眼紙上で平行し、同 Kit の最小検出限界5mIU/ml はCR119 hCG の0.5~1ng/ml に相当した。同 Kit にて測定した検体の hCG 濃度は CR119 hCG 標準曲線上で ng/ml に換算して用いた。

(5) 希釈曲線の検討

hCG に対する RIA において、対象検体のうち4例の睾丸腫瘍を pick up し、抽出液の希釈曲線をえがき CR119 hCG による標準曲線との関係を検索した。

結 果

(1) 組織内 hCG 濃度

Table 1 hCG concentrations in normal and benign disorder tissues (Human)

Organ	Disorders	n	hCG content (ng/g-tissue)	
			Median	Range
Adrenal	Normal	2	4.5	n.d.~9
	Adenoma* ¹	1	n.d.	
Kidney	Normal	6	13.4	n.d.~36
	Hydronephrosis	2	24	
	Pyonephrosis	1	n.d.	
	Renal cyst wall	1	n.d.	
Ureter	Normal	1	n.d.	
Urethra	Hemangioma	1	n.d.	
Prostate	BPH* ²	6	2.7	n.d.~11
Seminal vesicle	Normal	1	n.d.	
Vas deference	Normal	1	n.d.	
Epididymis	Normal	5	14.5	n.d.~35
	Tuberculosis	1	n.d.	
Testes	Normal	10	66.6	13~135
	Retentio testis	1	n.d.	
	Prostatic ca.* ³	16	19.2	n.d.~85
Lymph node	Normal* ⁴	1	n.d.	

n.d. : <0.8ng/ml (=4ng/g-tissue)

- * 1 Primary hyperaldosteronism
- * 2 Benign prostatic hyperplasia
- * 3 Castration, under anti-androgen therapy (Diethyl stilbesterol diphosphate)
- * 4 Normal retroperitoneal lymph node

Table 2 hCG concentrations in malignant tumor tissues (Human)

Organ	Disorders	n	hCG content (ng/g-tissue)	
			Median	Range
Kidney	Adenoca.	12	11.1	n.d.~69
	Transitional cell ca.* ¹	2	7.5	n.d.~15
Bladder	Transitional cell ca.	7	7.1	n.d.~16.5
Urachus	Adenoca.	1	37.5	
Testes	Seninoma	15	439.7	5.3~3333
	NSGT* ²	11	3355	5.5~23500
	NGTT* ³	3	6.7	n.d.~10
Lymph node	Prostatic ca.* ⁴	1	n.d.	

n.d. : <0.8 ng/ml (=4ng/g-tissue)

- ☆ 1 Renal pelvic tumor
- ☆ 2 Non-seminomatous germ cell tumor
- ☆ 3 Non-germinal testicular tumor
- ☆ 4 Virchow lymph node metastasis

対象検体109例のうち、正常および良性疾病組織(I群とする)は計57例、悪性腫瘍組織(II群とする)は52例である。Table 1 に I 群の、Table 2 に II 群の検

Fig. 1 hCG concentrations in various urogenital tissues (Human, n ≥ 2)

体数, 平均組織内 hCG 濃度およびその濃度範囲を臓器疾患別に示した。また, 二検体以上の Group の測定成績を Fig. 1 にまとめて図示した。

臓器別に hCG の陽性 (4 ng/g・tissue 以上) 率等をまとめると, 正常副腎 (1 個の副腎全部を検体とした) では 2 例中 1 例に hCG 陽性であったが, 原発性アルドステロン症の副腎腺腫 1 例では陰性であった。正常腎 (皮質, 髄質をふくめた腎実質組織) では hCG 陽性 66.7% (4/6), 腎腺癌組織では同じく 41.7% (5/12) であった。一方, 良性腎疾患のうち水腎症の腎組織 (皮質と髄質にまたがる腎実質組織) は 2 例中 2 例ともに hCG 陽性であり, 膿腎症 (同様に皮質, 髄質両者をふくむ腎実質組織), 腎のう胞壁の各 1 例では組織内 hCG 陰性であった。病理組織像が Transitional cell carcinoma である腎盂腫瘍 (腫瘍組織のみを採取, 正常腎盂粘膜および腎実質はふくまない) で 2 例中 1 例が, 膀胱腫瘍 (腎盂腫瘍と同様に腫瘍組織のみを採取) で 85.7% (6/7) が hCG 陽性で, 移行上皮癌においてその陽性率の高いことが注目される。前立腺肥大症腺腫 (以下 BPH とする) では 33.3% (2/6) に, 正常副睾丸 (1 個の副睾丸全部を検体とした) では 60% (3/5) に hCG 陽性であった。睾丸組織についてみると正常睾丸 (睾丸実質組織) 10 例, Seminoma 15 例および NSGT 11 例 (ただし NSGT では後腹膜リンパ節転移組織をふくむ) においてはすべて hCG 陽性で, その平均濃度はそれぞれ 66.6, 439.7 および 3,355 ng/g・tissue である。これに対し Diethyl stilbesterol diphosphate 投与中の前立腺癌患者の睾丸組織では, hCG 陽性 68.8% (11/16) で 16 例の平均は 19.2 ng/g・tissue であった。また, NGTT のうち睾丸悪性リンパ腫では 2 例とも hCG 濃度 10 ng/g・tissue と陽性, 睾丸横紋筋肉腫 1 例では hCG 陰性であり, これらの 3 例の平均濃度は 6.7 ng/g・tissue であった。一検体ずつ測定した組織では, 尿管腫瘍 (腺癌) において 37.5 ng/g・tissue と陽性を認めた以外は, Retentio testis の 1 例をふくめすべて hCG 陰性であった (Table 1, 2)。

(2) 末梢血中 hCG 濃度 (Table 3)

睾丸腫瘍の末梢血中 hCG 値は Seminoma 群で 58.8% (10/17) (2.6~80 ng/ml の陽性濃度分布), NSGT 群で 60% (6/10) (1.2~195 ng/ml) に陽性であった。その他の疾患における末梢血中 hCG は, BPH 5 例中 1 例 (1.2 ng/ml), 腎盂腫瘍 2 例中 1 例 (1 ng/ml) および副腎腺腫 1 例 (0.85 ng/ml) で陽性を認めたが, いずれも 1.2 ng/ml 以下と低値であった。

Table 3 Serum hCG assay results in patients with various disorders (Peripheral venous blood)

Site	Disorders	Blood samples tested	Positive for hCG
Testes	Seminoma	17	10
	NSGT* ¹	10	6
	NGTT* ²	2	0
Epididymis	Tuberculosis	1	0
Prostate	Adenoca.	6	0
	BPH* ³	5	1
Urethra		1	0
Bladder	Transitional cell Ca.	4	0
Urachus	Adenoca.	1	0
Kidney	Adenoca.	6	0
	Transitional cell Ca.	2	1
	Hydronephrosis	1	0
	Pyonephrosis	1	0
Adrenal	Renal cyst	1	0
	Adenoma* ⁴	1	1
TOTAL		59	19
* 1 Non-seminomatous germ cell tumor			
* 2 Non-germinal testicular tumor			
* 3 Benign prostatic hyperplasia			
* 4 Hyperaldosteronism			

Table 4 hCG assay results in serum of testicular venous blood

Disorders	Blood samples tested	Positive for hCG
Seminoma	12	11
Non-seminomatous germ cell tumor		
	Embryonal Ca.	2
	Chorioca.	1
	Yolk sac tumor	1
		0
Non-germinal testicular tumor	1	0
Epididymitis	1	0
Prostatic cancer (Adenoca.)	10	0
Urethral tumor	2	0
Renal tumor	1	0
Varicocele testis	1	0
TOTAL	32	13

なお, 対照の健康成人男子における末梢血中 hCG 値はすべて陰性であった。

(3) 精巣静脈血中 hCG 濃度 (Table 4)

睾丸腫瘍のうち Seminoma 群で 91.7% (11/12) (n. d.~100, 平均 33.8 ng/ml), NSGT 群で 50% (2/4) (n. d.~60, 平均 17.5 ng/ml) に精巣静脈血中 hCG 陽性を認めた。正常睾丸と考えられる群 (4 例) および前立

Table 5 hCG concentrations in tumor tissue, serum of peripheral venous and testicular venous blood (4 patients of testicular tumor)

Age	Histology	hCG concentration		
		Serum (peripheral)	Serum (testicular)	Tumor tissue
30	Seminoma	25 ng/mL	80 ng/mL	140 ng/g-tissue
42	Seminoma	20	36	1117
25	Embryonal ca.	n.d.	10	200
17	Rabdomyosarcoma	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.: <0.8 ng/mL (=4 ng/g-tissue)

腺癌で抗男性ホルモン療法施行中の患者の睾丸群（10例）ともにすべて精巣静脈血中 hCG は陰性であった。

（4）睾丸腫瘍における組織中、精巣静脈血中および末梢血中の hCG 濃度の相関について（Table 5）

睾丸腫瘍 4 例（Seminoma 2 例, Embryonal carcinoma 1 例, Rabdomyosarcoma 1 例）について組織中、精巣静脈血中および末梢血中の hCG 濃度を Table 5 に示した。Rabdomyosarcoma では三者とも陰性であり, Embryonal carcinoma の 1 例では末梢血中では陰性であるが、組織および精巣静脈血中で hCG 陽性を示した。これら 3 例の Germ cell tumor では組織中、精巣静脈血中および末梢血中の hCG 濃度が勾配をもつて相関した。

（5）希釈曲線について（Fig. 2）

hCG-RIA において CR119 hCG による標準曲線と、109検体中より任意に選んだ組織型の異なる睾丸腫瘍 4 例（Seminoma, Embryonal carcinoma, Teratoma

および Teratoma with seminoma 各 1 例ずつ）の組織抽出液の希釈曲線との関係を見ると、Fig. 2 に示すようにそれぞれがほぼ平行し、hCG の存在が確認された。

考 察

hCG は1927年 Aschheim and Zondek により胎盤由来のものとして妊婦尿中より発見された。泌尿器科領域においても、睾丸腫瘍のなかで尿中 hCG 陽性例のあることがかなり以前より知られていた。しかし、飛躍的に hCG に関する研究が発展したのは、特異的な hCG 測定法としての hCG-β subunit RIA が Vaitukaitus ら⁷⁾により確立された1972年以降のことである。

産婦人科領域における絨毛性腫瘍と hCG との関連については、東條ら¹⁾により詳細な報告がなされている。泌尿器科疾患では、睾丸腫瘍のうち NSGT において hCG が腫瘍 marker として有用であることは諸家⁹⁾¹⁰⁾の論ずるところであり、本邦でも守殿ら¹¹⁾は hCG と α-fetoprotein を combine させると NSGT において80%の陽性率を認めたと報告している。一方、Vaitukaitus ら⁷⁾は、1,503例の種々の腫瘍の血清中 hCG を測定し報告しているが、これらのうち卵巣および睾丸腫瘍等を除いた781例（乳癌、消化器癌、肺癌および悪性黒色腫から成る）中でも126例16.1%に血中 hCG 陽性を認めている。Hattori ら⁶⁾は100例の Germ cell tumor 以外の腫瘍（肺癌、食道癌等）患者を対象

Fig. 2 hCG RIA with anti hCG-β antiserum

とし、血漿中10例10%にhCG陽性を、また64例のNon-germ cell origin 腫瘍組織の抽出液中27例42%にhCG陽性を認めている。さらに、Chenら¹²⁾およびRobertsonら¹³⁾は下垂体組織抽出液中にhCGが証明されたと報告している。Yoshimotoら¹⁴⁾は中枢神経系を除くすべてのヒト正常組織(肝、腎その他)中のhCGを測定し、1.2~7.0ng/g・tissueの濃度でImmunoreactive hCGを認めている。Braunsteinら¹⁵⁾¹⁶⁾も睾丸をはじめとするヒト正常組織中のhCGを測定し、高頻度に陽性を認めている。特に下垂体、胎盤では高く、前者では平均20,847ng/g・tissue、後者では平均5,396ng/g・tissueのhCG contentを認めている。Huh-taniemiら¹⁷⁾はヒト胎児の胎生12~20週の組織中hCGを測定し、各臓器内にhCGを認めているが、特に卵巣、腎、胸腺および睾丸に高頻度に存在することを報告している。

著者の成績のうち、正常睾丸10例についてはすべてhCG陽性で、その濃度は13~135ng/g・tissue、平均66.6ng/g・tissueで、Braunsteinら¹⁶⁾の77例の正常睾丸の平均19.93ng/g・tissue (1.44~51.74ng/g・tissue)に比し高値を示した。また、Diethyl stilbesterol di-phosphate投与中の前立腺癌患者における睾丸組織中hCG濃度はn.d. ~85ng/g・tissueと多様であったが、その平均は19.2ng/g・tissueと正常睾丸のそれに比し低値であった。これに関連して、Chowdhuryら¹⁸⁾は睾丸組織内hCG含有量を正常青年群、未治療前立腺癌患者群および女性ホルモン投与中の青年群の三者で測定し、前者が後二者に比して有意に高い値を示したと述べている。これらの事実より、女性ホルモン製剤が睾丸hCG産生に対して抑制的な影響を与えることが想像されるが、前立腺癌患者には高齢者が多いことおよび著者の成績で同一患者の左右の睾丸においてhCG濃度にかかなりの差を認めたこと等から、年齢的な要因や個々の睾丸でのいわゆる個体差などが存在することも考慮されねばならないと考える。また、興味ある事実として著者の成績中の停留睾丸では、31歳と青年であるにもかかわらず組織内hCGは陰性であった。

睾丸腫瘍のうちSeminoma 15例の組織内hCG濃度は5.3~3,333 (平均439.7) ng/g・tissueであり、一方NSGT 11例では5.5~23,500 (平均3,335) ng/g・tissueと広範囲に分布しており、平均値でみるとSeminoma群に比しNSGT群は7.6倍の高値であった。Wolteringら¹⁹⁾は、15例のNSGTの全例において組織内hCGが陽性であったとし、著者らの成績と矛盾しない。彼

らは、hCGをCytosol supernatant中に認めている。

睾丸腫瘍をSeminomaとNSGTとに二大別し、1) 末梢血中、2) 精巣静脈血中および、3) 組織中hCG濃度をそれぞれ比較すると、著者の成績では三者の陽性率はSeminoma群で、1) 58.8%, 2) 91.7%および3) 100%, NSGT群で、1) 60%, 2) 50%および、3) 100%である。これらの成績のうち精巣静脈血中ではむしろSeminoma群においてhCG陽性率が高いが、NSGT群の症例が少ないため、さらに症例を重ねてから論じべき問題と考える。

Embryonal carcinomaのelementをふくむNSGTでは組織中、末梢血中ともにSeminoma群よりもかなり高濃度のhCGを認めるものが多かった。その半面、Teratoma, Yolk sac tumorおよび一部のEmbryonal carcinomaでは精巣静脈血中hCG陰性のものがみられた。すなわち、睾丸腫瘍組織におけるhCG分泌がSeminomaにおいては全般的に中等度に平均してなされ、著明な高値を示すものが比較的少ないのに対し、NSGTではhCGを活発に分泌するものとそうでないものとが明確に区別されるという傾向が示唆された。したがって、この事実から少なくとも腫瘍marker hCGについては、NSGT群をSeminoma群に相対するものとして一括して論じることには問題があるものと考えられる。

正常睾丸および前立腺癌患者睾丸においては、組織内hCG濃度が比較的高値を示したのもでも精巣静脈血および末梢血中のhCGは陰性(0.8ng/ml未満)であるのに対し、睾丸腫瘍では腫瘍組織内hCG濃度がある程度高値であれば末梢血中hCGも陽性となる傾向を認め、Table 5に示したように腫瘍組織、精巣静脈血および末梢血中それぞれのhCG濃度は勾配をもつて相関することが多く、腫瘍組織からはhCGが比較的容易に放出され、それが血中において証明されることが示唆された。

Yoshimotoら⁵⁾²⁰⁾²¹⁾は正常組織、癌組織両者ともににおいて組織内にhCGが認められるが、癌患者ではかなりの頻度で末梢血中hCGが陽性であるのに対し正常人では陰性である理由として、両者のhCG構造の相違を指摘している。すなわち、Concanavalin AへのhCG bindingは正常妊婦血清では100%であるが、組織抽出液では胎盤組織で90.1~94%、癌組織で31.2±9.1%および正常組織で6.1±1.6%とその差異を指摘し、これをBahlら²²⁾の報告したhCGの糖鎖構造に照らして以下のように説明している。癌組織中hCGは、妊婦胎

盤より産生される hCG とその糖鎖において構造の類似するものが多いのに対し、正常組織中 hCG はほとんど糖鎖を有しない desialylated hCG であり、native hCG が 9～11 時間の半減期を有するのに比し desialylated hCG はその半減期が 1 分前後と極端に短いために、血中では測定不能であると²³⁾²⁴⁾。ただし、Moyle ら²⁵⁾は、desialylated hCG でも in vitro ではなお steroid 産生能を有していると述べている。吉本ら²¹⁾²⁶⁾は、妊婦胎盤は Glycosylation—hCG の基本構造であるアミノ酸の配列する peptide に糖の側鎖をつけ加えてゆくことを行なう能力を有するため、胎盤より分泌される hCG は半減期が長く hormonal activity が強いとし、癌細胞もさまざまな程度において Glycosylation を行なっているために半減期が比較的長く、末梢血中でも相応に detect できるとしている。著者は、正常睾丸では精巣静脈血中でも hCG が検出されないという事実からこの半減期の差異に加えて、腫瘍組織と正常組織では hCG の分泌様式に相違があるのではないかと、腫瘍組織には hCG が血管内へ遊出しやすい factor が存在するのではないかと推測している。また、hCG を RIA で測定する際、hCG が α -subunit と β -subunit との結合から成ること、および hCG α -subunit は他の糖蛋白ホルモンの α -subunit とその構造が類似し免疫学的に区別しがたい半面、 β -subunit はこれら各ホルモンでそれぞれ特異的構造を有することから、先述したように最近では hCG β -subunit に対する抗体を使用し hCG を定量する免疫学的特異的手法によることが一般的とされ⁷⁾、著者もこの方法にて測定したが、上述の吉本らの説によれば、本 assay 法で陽性とされても正常妊婦胎盤由来のいわゆる native hCG とはその糖側鎖部分においてはそれぞれ多少構造を異にする場合が多いと考えられる。したがって、厳密には hCG-like substance あるいは immunoreactive hCG と呼称することが妥当とも考えられるが、本論文では原則として単に hCG とよぶこととした。

つぎに、Asch ら²⁷⁾は精子抽出液中の hCG が陽性であり、その Sephadex G-150 gel chromatographic pattern は native hCG (CR119) によく類似したと報告し、かつ蛍光抗体法にて精子中の hCG の存在を証明している²⁸⁾。また、Chowdhury ら¹⁸⁾は正常人と vasectomy したヒトの精漿中の hCG を測定し、その両者とも陽性でかつその level に有意差を認めないと報告している。正常副睾丸において 5 例中 3 例 60%、

前立腺肥大症腺腫 6 例中 2 例 33% に組織内 hCG 陽性を認めた著者の成績は、上述の報告に照らせば精路にあたる諸器官よりの hCG 分泌の可能性を示唆するものとして興味深い。なお、正常精のう、正常精管のそれぞれ 1 例においては Table 1 に示すように組織内 hCG はともに陰性であった。

Transitional cell carcinoma より成る膀胱腫瘍および腎盂腫瘍あわせて 9 例中 7 例 77.8% と高率に組織中 hCG 陽性を認めた。hCG 産生膀胱腫瘍は Weinberg²⁹⁾ (1939 年) をはじめ古くより散見され、Kawamura ら³⁰⁾は組織学的に Undifferentiated cell carcinoma と Differentiated transitional cell carcinoma との混在する hCG 産生膀胱腫瘍を報告し、血清の column 溶出 pattern より hCG、hCG- β および α -subunit の分泌を確認している。これらの事実から、今後膀胱腫瘍および腎盂腫瘍については、Peroxidase anti-peroxidase 法 (以下 PAP 法とする) をはじめとする酵素抗体法等により形態学的に hCG 産生細胞の局在について検索することが必要であり興味ある課題と考えられる。

正常腎、良性腎疾患および腎腺癌の組織中の hCG 陽性率はそれぞれ 66.7%、50% および 41.7% であった。正常腎でも 36ng/g・tissue と比較的高い組織内 hCG 濃度を示したものをみたことは、前述の Huhtaniemi ら¹⁷⁾の報告での胎児組織中で特に腎において hCG 濃度が高いということと考えあわせると興味深い。また、著者の成績では腎腺癌の術前末梢血中 hCG は測定し得た 6 例中全例で陰性であったが、このうち 2 例では組織内 hCG が陽性で、それぞれ 35 および 69ng/g・tissue と比較的高値であった。この点に関して、Castleman ら³¹⁾は肺転移を伴った腎腺癌で hCG 分泌を確認し得た症例を報告している。著者の成績において、尿管腫瘍で 37.5ng/g・tissue と比較的高濃度の組織内 hCG を認めたことも胎生学的に興味ある結果と考える。

組織内 hCG 局在の形態学的証明法として、前述の PAP 法³²⁾³³⁾が近年開発され普及しつつある。島谷ら³⁴⁾³⁵⁾は同法を睾丸腫瘍に適用し、hCG の局在を Embryonal carcinoma の細胞索の Syncytiotrophoblastic giant cell (以下 STGC とする) 類似細胞中、Choriocarcinoma の Syncytial cell 中および一部 Embryonal carcinoma の囊腫壁細胞中に見出し、また Seminoma の細胞中にも STGC 類似細胞を認めている。Javadvpour ら³⁶⁾も Seminoma において PAP 法に

より STGC の存在を証明しており、このことから著者の検索した Seminoma のうち組織中 hCG 濃度が高値を示したものでは、STGC の存在が推測される。

結 語

尿路性器腫瘍、正常組織および良性疾患組織計109例の組織中 hCG 濃度、睪丸腫瘍をはじめとする泌尿生殖器系各種疾患59例の術前末梢血中 hCG 濃度、および同じく各種疾患32例における精巣静脈血中 hCG 濃度を anti hCG- β antiserum を用いた RIA により測定し、以下の知見を得た。

1) 正常睪丸、Seminoma および NSGT の三者とも全例において組織中 hCG は陽性であつた、それらの濃度平均値はそれぞれ66.6, 439.7および3,355ng/g・tissueであつた。

2) Diethyl stilbesterol diphosphate 投与中前立腺癌患者の睪丸組織中 hCG は68.8%に陽性で、その平均値は無処置群睪丸のそれ(66.6ng/g・tissue)に比し19.2ng/g・tissueと低値であつた。

3) 正常腎では組織中 hCG が66.7%に陽性、腎腺癌では41.7%に陽性であつた。

4) 膀胱移行上皮癌では85.7%と高率に組織中 hCG 陽性を認めた。

5) 正常副睪丸の60%, BPH の33.3%にそれぞれ、組織中 hCG 陽性を認めた。

6) 精巣静脈血中 hCG は Seminoma 群で91.7%, NSGT 群で50%に陽性であつたが、正常睪丸および抗男性ホルモン療法中前立腺癌患者睪丸ではすべて陰性であつた。

7) 末梢血中 hCG 陽性は Seminoma 群で58.8%, NSGT 群で60%に認められた。その他の疾患では BPH の1例、腎盂腫瘍の1例および副腎腺腫の1例において陽性であつたが、これら三者ではいずれも比較的低値であつた。

8) 睪丸腫瘍3例における組織中、精巣静脈血中および末梢血中 hCG 濃度は前者が最も高く順次低値となり、腫瘍組織からの hCG 分泌が示唆された。特に、Seminoma では hCG 分泌が高率に認められた。

9) 組織抽出を行なつた109検体より任意に pick up した睪丸腫瘍4例の組織抽出液の希釈曲線と、CR119 hCG による標準曲線とはそれぞれ平行関係にあり、組織中の hCG の存在が確認された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深甚なる感謝の意を表します。ならびに、直接の御指導、御助言を頂きました守殿貞夫助教授に深謝い

たします。また、実験を御指導下さいました本学医学部第三内科吉本祥生博士、後藤文礼先生および川崎病院内科服部正宏博士に御礼申し上げます。

なお、本研究の一部は、文部省科学研究費補助総会研究(A)437035により行なわれた。

本論文の要旨は、第68回日本泌尿器科学会総会および第40回日本癌学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 東條伸平：絨毛性腫瘍ホルモン、内分泌学, p. 932, 南山堂, 1978.
- 2) Reeves, R.L., Tesluk, H. and Harrison, C.E.: Precocious puberty associated with hepatoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 19, 1651—1660, 1959.
- 3) 井村裕夫：外科学大系年刊追補, 1975-A, p. 149, 中山書店, 1975.
- 4) 吉本祥生, 森寺邦三郎, 服部正宏, 井村裕夫, 大洞慶郎, 岸本勝司, 野村みえ子, 尾形誠宏, 大塚橋夫：頭蓋内 HCG 産生腫瘍の5例。最新医学, 30, 521—523, 1975.
- 5) Yoshimoto, Y., Wolfsen, A.D. and Odell, W.D.: Glycosylation, a variable in the production of hCG by cancers. Am. J. Med., 67, 414—420, 1979.
- 6) Hattori, M., Fukase, M., Yoshimi, H., Matsuura, S. and Imura, H.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. Cancer, 42, 2328—2333, 1978.
- 7) Vaitukaitus, J.L., Ross, G.T., Braunstein, G.D. and Rayford, P.L.: Gonadotropins and their subunits: Basic and clinical studies. Recent Prog. Horm. Res., 32, 289—331, 1976.
- 8) Braunstein, G.D., Vaitukaitus, J.L., Carbone, P. P. and Ross, G.T.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. Ann. Intern. Med., 78, 39—45, 1973.
- 9) Javadpour, N., McIntire, K.R., Waldann, T.A., Scardino, P.T., Bergman, S. and Anderson, T.: The role of the radio immunoassay of serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumors. J. Urol., 119, 759—762, 1978.
- 10) Lange, P.H., McIntire, K.R., Waldmann, T.A., Hakala, T.R. and Fraley, E.E.: Serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. N. Engl. J. Med., 295, 1237—1240, 1976.
- 11) 守殿貞夫, 荒川創一, 増田宗義, 浜見 学, 島谷昇, 伊藤 登, 中塚栄治, 藤井昭男, 大野三太郎,

- 石神襄次, 服部正宏, 吉本祥生, 藤田拓男, 岡田聡: 辜丸腫瘍における血清 marker の意義—血清 β -subunit human chorionic gonadotropin および α -fetoprotein について—, 日泌尿会誌, 71, 352—362, 1980.
- 12) Chen, H.C., Hodgen, G.D., Matsuura, S., Lin, L. J., Gross, E., Reichert, L.E. Jr., Birken, S., Canfield, R.E. and Ross, G.T.: Evidence for a gonadotropin from nonpregnant subjects that has physical, immunological and biological similarities to human chorionic gonadotropin. *Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73, 2885—2889, 1976.
 - 13) Robertson, D.M., Suginami, H., Montes, H.H., Puri, C.P., Choi, S.K. and Diczfalussy, E.: Studies on a human chorionic gonadotropin-like material present in nonpregnant subjects. *Acta Endocrinol.*, 89, 492—505, 1978.
 - 14) Yoshimoto, Y., Wolfsen, A.R. and Odell, W.D.: Human chorionic gonadotropin like substance in nonendocrine tissues of normal subjects. *Science*, 197, 575—576, 1977.
 - 15) Braunstein, G.D., Rasor, J. and Wade, M.E.: Presence in normal human testes of a chorionic-gonadotropin-like substance distinct from human luteinizing hormone. *N. Engl. J. Med.*, 293, 1339—1343, 1975.
 - 16) Braunstein, G.D., Kamdar, V., Rasor, J., Swaminathan, N. and Wade, M.E.: Widespread distribution of a chorionic gonadotropin-like substance in normal human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49, 917—925, 1979.
 - 17) Huhtaniemi, I.T., Korenbrot, C.C. and Jaffe, R. B.: Content of chorionic gonadotropin in human fetal tissues. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 46, 994—997, 1978.
 - 18) Chowdhury, M. and Steinberger, E.: Effect of age and estrogen therapy on the immunoreactive human chorionic gonadotropin content of testes. *Fertil. Steril.*, 31, 328—330, 1979.
 - 19) Woltering, E.A., Knox, R.D., Javadpour, N., Soares, T. and Chen, H.C.: Detection of human chorionic gonadotropin in fresh and formalin-fixed testicular tumor tissue—Comparison of sensitivity of immunoperoxidase to radioimmunoassay. *Urology*, 16, 215—218, 1980.
 - 20) Yoshimoto, Y., Wolfsen, A.D., Hirose, F. and Odell, W.D.: Human chorionic gonadotropin-like material: Presence in normal human tissues. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 134, 729—733, 1979.
 - 21) 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.
 - 22) Bahl, O.P.: Human chorionic gonadotropin, its receptor and mechanism of action. *Fed. Proc.*, 36, 2119—2127, 1977.
 - 23) Van Hall, E.V., Vaitukaitis, J.L. and Ross, G. T.: Immunological and biological activity of HCG following progressive desialylation. *Endocrinology*, 88, 456—464, 1971.
 - 24) Tsuruhara, T., Dufau, M.L., Hickman, J. and Catt, K.J.: Biological properties of hCG after removal of terminal sialic acid and galactose residues. *Endocrinology*, 91, 296—301, 1972.
 - 25) Moyle, W.R., Bahl, O.P. and März, L.: Role of the carbohydrate of human chorionic gonadotropin in the mechanism of hormone action. *J. Biol. Chem.*, 250, 9163—9169, 1975.
 - 26) 吉本祥生, 服部正宏, 後藤文礼, 松倉 茂, 藤田拓男, 荒川創一, 島谷 昇, 守殿貞夫: 腫瘍マーカー: Human chorionic gonadotropin (hCG). *臨床科学*, 16, 841—848, 1980.
 - 27) Asch, R.H., Fernandez, E.O., Siler-Khodr, T.M. and Pauerstein, C.J.: Presence of human chorionic gonadotropin-like substance in human sperm. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135, 1041—1047, 1979.
 - 28) Asch, R.H., Fernandez, E.O. and Pauerstein, C. J.: Immunodetection of a human chorionic gonadotropin-like substance in human sperm. *Fertil. Steril.*, 28, 1258—1262, 1977.
 - 29) Weinberg, T.: Primary chorionepithelioma of the urinary bladder in a male. *Am. J. pathol.*, 15, 783—795, 1939.
 - 30) Kawamura, J., Machida, S., Yoshida, O., Oseko, F., Imura, H. and Hattori, M.: Bladder carcinoma associated with ectopic production of gonadotropin. *Cancer*, 42, 2773—2780, 1978.
 - 31) Castleman, B., Scully, R.E. and McNeely, B.U.: Case records of the massachusetts general hospital. *N. Engl. J. Med.*, 286, 713—719, 1972.
 - 32) McManus, L.M., Naughton, M.A. and Martinez-Hernandez, A.: Human chorionic gonadotropin in human neoplastic cells. *Cancer Res.*, 36, 3476—3481, 1976.
 - 33) Kurman, R.J., Scardino, P.T., McIntire, K.R., Waldmann, T.A. and Javadpour, N.: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique—A new approach to classification utilizing tumor markers. *Cancer*, 40, 2136—2151, 1977.
 - 34) 島谷 昇, 荒川創一, 大野三太郎, 守殿貞夫, 吉本

- 祥生, 前田 盛: 辜丸腫瘍における β -subunit human chorionic gonadotropin, alphafetoprotein および β_1 -pregnancy specific glycoprotein の組織内局在性とその意義. 日泌尿会誌, 71, 1438—1445, 1980.
- 35) 島谷 昇, 荒川創一, 増田宗義, 守殿貞夫: 辜丸腫瘍組織における human chorionic gonadotropin, β_1 pregnancy specific glycoprotein および alphafetoprotein 産生細胞に関する研究. 日泌尿会誌, 72, 1164—1176, 1981.
- 36) Javadpour, N., McIntire, K.R. and Waldmann, T.A.: Human chorionic gonadotropin (HCG) and alphafetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma-A prospective study. *Cancer*, 42, 2768—2772, 1978, (1982年3月6日受付)
-