睾丸胚細胞性腫瘍の化学療法後における血中 AFP 値の初期変動

東京慈恵会医科大学泌尿器科 (主任: 町田豊平教授)

山崎 春城 近藤 直弥 今中啓一郎

黒田 淳 中内 憲二 町田 豊平

EARLY CHANGES OF SERUM α -FETOPROTEIN AFTER CHEMOTHERAPY IN ADVANCED TESTICULAR TUMORS

Haruki Yamazaki, Naoya Kondo, Keiichiro Imanaka, Atsushi Kuroda,

Kenji Nakauchi and Toyohi Machida

Department of Urology, Jikei University School of Medicine

(Director: T. Machida)

The serum levels of α -fetoprotein (AFP) are known to undergo acute changes (paradoxical elevation) after effective chemotherapies for testicular germ cell tumors. In order to understand the clinical significance, the changes of the serum AFP levels after PVB therapy for testicular germ cell tumors were analyzed, and their relationship to the treatment effects was investigated in this retrospective study.

Thirty-one patients with testicular germ cell tumors (11 with stage I, 7 with stage II, and 13 with stage III) which had been treated by PVB therapy were evaluated.

The measurement of the serum AFP levels was performed by radioimmunoassay on Day 1 (the initiation day of the PVB therapy), thereafter on Day 8 and Day 22. The half-life ($t_{1/2}$) or doubling time (t_2) of the serum AFP were calculated.

In patients with stage I disease, the serum AFP levels declined nearly according to its biological half-life between Day 1 and Day 22 after termination of chemotherapy ($t_{1/2}=6.2$ days).

In patients with stage II or III disease, the changes of the serum AFP levels were not consistent with the treatment results between Day 1 and Day 8. Namely, complete responders revealed a prolonged decline of the serum AFP levels ($t_{1/2}=63.0$ days), partial responders a transient rise of the serum AFP levels ($t_2=49.5$ days) and non-responders a sudden rise of the serum AFP levels ($t_2=9.9$ days). On the contrary, the serum AFP levels changed in accordance with the treatment effects between Day 8 and Day 22.

Early changes of the serum AFP levels were seen in patients with stage II or III disease between Day 1 and Day 8 after chemotherapy. It was indicated that the measurements of the serum AFP levels during this period were not useful for the evaluation of the treatment effects in these patients. Furthermore, it was suggested that the early changes of the serum AFP levels possibly correlate with the poor response. The mechanism of the early changes of the serum AFP was also discussed.

Key words: α -fetoprotein, chemotherapy, testicular germ cell tumor

要旨: 睾丸胚細胞性腫瘍の化学療法後では、腫瘍マーカーとしての血中 AFP 値が一過性に上昇する現象、すなわち血中 AFP の急性変動が知られている。この血中 AFP 値変動の臨床的意味を明確にする目的で、PVB 療法後の血中 AFP 値の推移を経時的に解析しその推移と化学療法効果との関連性を検討した。

対象は、治療前に血中 AFP 値異常を示し PVB 療法を施行した睾丸胚細胞性腫瘍31例(stage I: 11例, stage II: 7例, stage III: 13例)である。血中 AFP 値の測定は RIA により化学療法開始日 Day 1, およびその後 Day 8と Day 22に行ない、AFP の half-life ($t_{1/2}$) あるいは doubling time (t_2) を求め

た。

stage I 群では、血中 AFP 値は化学療法後 Day 22 まで、その biological half-life にほぼしたがって減衰した ($t_{1/2}=6.2$ 日)、stage II 以上では、化学療法直後の Day 1~8 における血中 AFP 値の推移は治療効果と並行しなかった。すなわち CR (完全寛解) 群でも血中 AFP 値は減衰遅延 ($t_{1/2}=63.0$ 日) をみ、PR (部分寛解) 群では一過性上昇 ($t_2=49.5$ 日)、NR (無効) 群では急上昇 ($t_2=9.9$ 日) が見られた。一方、Day 8~22 における血中 AFP 値は、全症例群とも化学療法効果と一致して推移した。

進行性睾丸胚細胞性腫瘍の化学療法後 Day 1~8 において血中 AFP の初期変動が見られた。この期間での血中 AFP 値による化学療法効果判定は困難であった。また血中 AFP の初期変動の出現と化学療法効果との間に負の相関性が見られた。さらに初期変動の機序に関しても検討を加えた。

キーワード: α -フェトプロテイン, 化学療法, 睾丸胚細胞性腫瘍

緒 言

東京慈恵会医科大学泌尿器科およびその関連病院では、睾丸胚細胞性腫瘍に対し多剤併用療法の一つとして PVB 療法¹⁾ (cisplatin, vinblastine, bleomycin) を中心に治療してきた。そして治療中に血中 α -fetoprotein (AFP) 値をも経時的に測定し、これを生化学的マーカーとして化学療法効果の判定あるいは化学療法後の経過観察に利用してきた。しかしこれらの臨床症例のなかに、血中 AFP 値と治療効果とが一致せずに推移した症例、例えば完全寛解が得られた症例でも血中 AFP 値が減衰遅延を示したり、一過性上昇を示したりする症例にしばしば遭遇した。

一般に、睾丸胚細胞性腫瘍に対する化学療法後に見られるこのような血中 AFP 値の一過性上昇は、AFP の paradoxical elevation あるいは急性変動と言われている²⁾³⁾。しかしこれら血中 AFP 値変動の臨床的意味に関してはほとんど解明されていない。

本研究の目的は、睾丸胚細胞性腫瘍の化学療法後に見られる血中 AFP 値変動を臨床的に解明することにある。すなわち本研究では化学療法後の血中 AFP 値の推移を half-life の算定により解析し、治療経過と対比させ、血中 AFP 値の変動と化学療法効果との関連性を検討した。これは化学療法効果判定の指標として血中 AFP 値を利用する際にも重要と思われる。

対象と方法

1977 年より 1985 年までに東京慈恵会医科大学泌尿器科およびその関連病院で PVB 療法を施行した 40 例の睾丸胚細胞性腫瘍⁴⁾のなかで、治療前後で腫瘍病変および腫瘍マーカー (AFP) が評価可能な 31 例を対象とした (Table 1)。対象症例の年齢は、18~45 歳、平均 27.3 歳であった。摘出睾丸の組織型は全例で embryonal carcinoma あるいは yolk sac tumor を含んでいた。病期は stage I が 11 例、stage II が 7 例および

stage III が 13 例であった。なお stage I は、除手術後予防的に化学療法を施行した症例で、進行癌症例 (stage II~III) との比較対象とした。

PVB 療法は Einhorn, L.H. ら⁵⁾の方法に準じて 3~4 コース施行した。その治療成績は、stage I では全例で no evidence of disease (NED) が 16 カ月以上維持された。stage II 以上の進行癌 20 例では、8 例 (40%) が完全寛解 (CR; complete response)、7 例 (35%) が部分寛解 (PR; partial response) を示した。しかし残りの 5 例 (25%) は無効 (NR; no response) であった。なお治療効果の判定は固形癌化学療法直接効果判定基準に準じて行なった。すなわち CR は腫瘍マーカー値、胸部 X-P, CT が全て正常化し新病変が出現しない状態が 4 週以上持続した場合とし、PR は測定可能性病変が 50% 以上縮小しこの状態が 4 週以上持続したものとした。それ以下の改善または悪化は NR とした。

また症例は、対象群としての stage I 群 (11 例) と、stage II, stage III では化学療法の奏効度別に CR 群 (8 例)、PR 群 (7 例)、NR 群 (5 例) とし、合わせて 4 群に分類した。

血中 AFP 値は化学療法開始日 (Day 1)、その後 8 日目 (Day 8) および 22 日目 (Day 22) に採血されたものを評価した。またその測定は radioimmunoassay により行なわれた。

血中 AFP 値の変化は、2 つの時期の測定値を X, Y とすると、X と Y を結んだ直線の傾き slope (M) として以下の式のごとく算出された。

$$M = \ln X - \ln Y / \text{days between X and Y}$$

また血中 AFP の half-life ($t_{1/2}$) あるいは doubling time (t_2) は slope (M) により以下の式により決定された。

$$t_{1/2} \quad (t_2) = 0.693 / M$$

Table 1 Clinical characteristics in 31 patients with the serum AFP-elevated testicular germ cell tumors which were treated with PVB thrapy.

Patient	Age	Histology	Stage	AFP ng/ml			Response to PVB	Current status	Duration (mos.)
				Day 1	Day 8	Day 22			
1	45	Em, T	I	1850	640	74	—	NED	53+
2	20	S, Em, Y, T	I	58	79	22	—	NED	59+
3	32	Em	I	9900	2530	970	—	NED	62+
4	23	Em	I	69	39	NL	—	NED	66+
5	27	Em, Ch, T	I	450	200	24	—	NED	25+
6	27	Em, Ch	I	73	44	NL	—	NED	33+
7	26	S, Em, Ch	I	60	21	NL	—	NED	14+
8	27	Em	I	4400	2200	460	—	NED	28+
9	39	Em	I	81	45	NL	—	NED	79+
10	25	Em	I	216	106	22	—	NED	49+
11	30	Em, Y, T	I	35	21	NL	—	NED	33+
12	25	S, Em, Y	II A	380	390	57	CR	dead	20
13	47	Em, Ch, T	II A	1000	900	105	CR	alive	83+
14	21	Em, T	II B	126	164	211	none	dead	18
15	27	S, Em	II B	570	870	1980	none	NED	40+
16	29	Em, Y, T	II B	1500	1190	221	CR	NED	46+
17	31	Em	II B	320	231	83	PR	dead	9
18	25	Em, T	II B	310	510	620	none	dead	6
19	33	S, Em	III B	2190	1070	215	CR	dead	13
20	15	Em, Ch, T	III B	95	113	21	PR	dead	5
21	29	Em	III B	130	212	259	none	alive	66+
22	25	Em, T	III B	187	218	51	PR	dead	32
23	31	S, Em, Ch	III B	270	530	148	CR	NED	70+
24	25	Em, Y, T	III B	1100	970	289	CR	NED	87+
25	20	Em, Y, Ch	III B	88	130	24	PR	alive	12+
26	34	Em	III B	49	69	NL	CR	alive	87+
27	30	Em, T	III B	4300	9400	5800	none	dead	4
28	33	Y	III B	9110	18400	4930	PR	dead	10
29	25	Em, Y	III C	10000	7800	1400	PR	NED	9+
30	32	Em	III C	46	29	NL	CR	dead	6
31	18	Em, Y	III C	2000	1720	410	PR	dead	15

S, seminoma ; Em, embryonal carcinoma ; Y, yolk sac tumor ; Ch, choriocarcinoma ;
T, teratoma ; NL, normal ; NED, no evidence of disease ; CR, complete response ;
PR, partial response.

なお血中 AFP の slope および $t_{1/2}$ (t_2) は化学療法後の 3 週間 (Day 1~22), 前半の 1 週間 (Day 1~8) および後半の 2 週間 (Day 8~22) の各期間で, 各症例群 (stage I 群, CR 群, PR 群, NR 群) ごとに算出され治療経過と対比した。

結 果

stage I 群は患者 1~11 の 11 症例であった。Table 2 に予防的に施行された化学療法後の血中 AFP 値の減衰 (slope M) および half-life を示す。Day 1~22, Day 1~8 と Day 8~22 のそれぞれの期間における血中

AFP 値の slope の mean $\pm$ SD は, -0.111 ± 0.034 , -0.101 ± 0.059 , -0.109 ± 0.037 であった。またこれらの slope より算出された血中 AFP の half-life はそれぞれ 6.2 日, 6.9 日および 6.4 日であった。したがって血中 AFP 値はいずれの期間においても AFP の biological half-life (約 5 日)⁶⁾ にほぼ一致して減衰した。

stage II~III の 20 症例のうち CR 群は 8 例であった (Table 3)。Day 1~22 では血中 AFP 値の slope の mean $\pm$ SD は -0.082 ± 0.082 で, half-life は 8.5 日であった。すなわち CR 群では血中 AFP 値の減衰遅延

Table 2 Slope of the AFP decline in 11 patients with stage I testicular germ cell tumors after PVB therapy.

Patients (control)	Stage	Slope (M)		
		Day 1-22	Day 1-8	Day 8-22
1	I	-0.153	-0.152	-0.154
2	I	-0.046	+0.044	-0.058
3	I	-0.111	-0.195	-0.068
4	I	—	-0.082	—
5	I	-0.140	-0.116	-0.151
6	I	—	-0.072	—
7	I	—	-0.150	—
8	I	-0.108	-0.133	-0.112
9	I	—	-0.084	—
10	I	-0.109	-0.102	-0.112
11	I	—	-0.073	—
Mean±SD		-0.111±0.034	-0.101±0.059	-0.109±0.037
$t_{1/2}(t_2)$		$t_{1/2}=6.2$ days	$t_{1/2}=6.9$ days	$t_{1/2}=6.4$ days

Table 3 Slope of the AFP decline in 8 patients with stage II or III testicular germ cell tumors with complete response to PVB therapy.

Complete responders	Stage	Slope (M)		
		Day 1-22	Day 1-8	Day 8-22
12	II A	-0.090	+0.004	-0.137
13	II A	-0.107	-0.015	-0.153
16	II B	-0.091	-0.033	-0.120
19	III B	-0.110	-0.102	-0.111
23	III B	-0.029	+0.096	-0.091
24	III B	-0.064	-0.018	-0.086
26	III B	—	+0.049	—
30	III C	—	-0.066	—
Mean±SD		-0.082±0.028	-0.011±0.059	-0.116±0.022
$t_{1/2}(t_2)$		$t_{1/2}=8.5$ days	$t_{1/2}=63.0$ days	$t_{1/2}=6.0$ days

が見られた。これは Day 1~8 で slope が -0.011 ± 0.059 であり half-life が 63.0 日と著しく遅延したためである。このうち患者 12, 23 と 26 の 3 例 (38%) で Day 8 において血中 AFP 値の一過性上昇がみられている。Day 8~22 では血中 AFP 値の slope が -0.116 ± 0.022 , half-life が 6.0 日で血中 AFP 値は stage I 群と同様にその biological half-life にしたがって減衰した。

stage II~III のうちの PR 群は 7 例であった (Table 4)。この群では Day 1~22 での血中 AFP の half-life は 10.8 日で、血中 AFP 値の減衰は CR 群と比較してさらに遅延された。これは Day 1~8 では血中 AFP 値の slope が $+0.014 \pm 0.049$, doubling time が 49.5 日と血中 AFP 値が上昇したからであった。この PR 群 7

例中 4 例 (57%) に血中 AFP 値の一過性の上昇が見られた。一方、Day 8~22 では血中 AFP の half-life は 6.6 日で血中 AFP 値は CR 群と同様にその biological half-life にほぼしたがって減衰した。

NR 群は 5 例であった (Table 5)。この NR 群での Day 1~22 での血中 AFP 値の slope は $+0.030 \pm 0.017$ であり doubling time は 23.1 日であった。すなわち血中 AFP 値は減衰することなく Day 22 まで上昇し続けた。とくに Day 1~8 では血中 AFP 値の slope は $+0.070 \pm 0.024$ で doubling time は 9.9 日で、血中 AFP 値は化学療法直後より急激に上昇した。なおこの群の全ての症例で血中 AFP 値の上昇が見られた。一方、Day 8~22 では血中 AFP 値の slope は $+0.014 \pm 0.029$, doubling time は 49.5 日で血中 AFP 値は上昇

Table 4 Slope of the AFP decline in 7 patients with stage II or III testicular germ cell tumors with partial response to PVB therapy.

Partial responders	Stage	Slopes (M)		
		Day 1-22	Day 1-8	Day 8-22
17	II B	-0.064	-0.047	-0.070
20	III B	-0.072	+0.025	-0.120
22	III B	-0.062	+0.022	-0.104
25	III B	-0.054	+0.056	-0.121
28	III B	-0.029	+0.100	-0.094
29	III C	-0.094	-0.035	-0.123
31	III C	-0.075	-0.022	-0.102
Mean±SD		-0.064±0.019	+0.014±0.049	-0.105±0.018
$t_{1/2}(t_2)$		$t_{1/2}=10.8$ days	$t_2=49.5$ days	$t_{1/2}=6.6$ days

Table 5 Slope of the AFP decline in 5 patients with stage II or III testicular germ cell tumors with no response to PVB therapy.

No responders	Stage	Slope (M)		
		Day 1-22	Day 1-8	Day 8-22
14	II B	+0.012	+0.038	+0.018
15	II B	+0.059	+0.060	+0.059
18	II B	+0.033	+0.071	+0.014
21	III B	+0.033	+0.070	+0.014
27	III B	+0.014	+0.112	-0.034
Mean±SD		+0.030±0.017	+0.070±0.024	+0.014±0.029
$t_{1/2}(t_2)$		$t_2=23.1$ days	$t_2=9.9$ days	$t_2=49.5$ days

し続けたが、Day 1～8と比較して明らかに緩やかな上昇であった。

血中 AFP の平均測定値の推移と治療経過との関係を図 1 に示す。Day 1 における平均血中 AFP 値を 100 として各症例群ごとにその推移を示した。stage I 群では、血中 AFP 値の half-life は Day 1～22 で $t_{1/2}=6.2$ 日であった。すなわち血中 AFP 値は化学療法後 Day 22 まで biological half-life にしたがって漸減した。これは治療経過から見て自然な推移であった。

stage II～III 群では、Day 1～8 において CR 群、PR 群、NR 群で血中 AFP 値がそれぞれ著明な減衰遅延 ($t_{1/2}=63.0$ 日)、一過性上昇 ($t_2=49.5$ 日、急上昇 ($t_2=9.9$ 日)) し初期変動が見られた。すなわちこの期間では血中 AFP 値による化学療法効果の判定は困難であった。一方、stage II～III 群の Day 8～22 では、CR 群、および PR 群では血中 AFP 値はその biological half-life にしたがって減衰 (それぞれ $t_{1/2}=6.0$ 日、 $t_{1/2}=6.6$ 日) し、NR 群では Day 1～8 と比し緩やかに上昇 ($t_2=49.5$ 日) して推移した。すなわちこの期間で

は血中 AFP 値は化学療法効果と一致して推移した (Fig. 1)。

考 察

α -fetoprotein (AFP) は非セミノーマ性睾丸胚細胞性腫瘍患者の血中に 60～80% の高率で検出されるため、睾丸胚細胞性腫瘍の血清学的診断に利用される重要な生化学的マーカーである。また周知の如く血中 AFP 値は腫瘍の生長、増大とともに上昇し、逆に腫瘍の外科的摘出や有効な化学療法により減少、消失することから治療経過の観察にも利用されている。

血中 AFP の half-life は睾丸胚細胞性腫瘍の外科的摘出後において既に決定されている。すなわち血中 AFP 値は腫瘍の完全な摘出後では約 5 日の half-life をもって減衰し消失するとされている。この外科的摘出後の half-life は正常人での half-life すなわち biological half-life (約 5 日) と同様である⁵⁾。したがって腫瘍摘出後では各々の症例で血中 AFP 値の half-life を算出することにより、その根治性あるいは治療効果を容易に判定することが可能である。すなわち血中

Fig. 1 Correlation between the changes of the serum AFP levels and the treatment courses after PVB therapy in 31 patients with testicular germ cell tumors.

AFP 値が biological half-life にしたがって減衰すれば根治的腫瘍摘出と判断され、減衰遅延が見られれば腫瘍の遺残と診断されている。

しかし血中 AFP 値から化学療法効果を判定することは十分に慎重でなければならない。これは睾丸胚細胞性腫瘍の化学療法後では血中 AFP 値が化学療法効果と一致せず変動する場合があるからである²⁾³⁾。

血中 AFP の初期変動の機序を知ることは治療効果や臨床転帰を知るうえで参考になる。

Vogelzang, N.J. ら³⁾は 37 例の胚細胞性腫瘍の臨床的研究から急性変動の機序として 4 つの原因をあげている。すなわち、1) 継続的な腫瘍の生長、2) AFP の代謝、排泄の変化、3) 腫瘍の破壊による AFP の血中への放出、4) 腫瘍細胞による AFP の産生、分泌の促進 (例えば分化誘導) である。

第 1 の原因は化学療法開始後でも腫瘍が持続的に生長すると推測するものである。しかしわれわれの症例では、CR あるいは PR を示した 15 症例で血中 AFP 値が初期変動した際にこれと並行して測定可能性病変の増大が認められた症例は 1 例も存在しなかった。

第 2 の原因は化学療法による AFP の代謝、排泄の変化である。AFP は肝臓で代謝、分解され主に胆汁と

とも排泄される⁷⁾。一方、PVB 療法のなかの vinblastine は肝毒性を、cisplatin は腎毒性を有する。したがってこれらの抗癌剤による肝障害、腎障害により血中 AFP のクリアランスが低下し初期変動が惹起される可能性が考えられる。しかしわれわれの検討では、この初期変動は stage I とした症例では見られなかった点から、AFP の代謝、排泄の変化でこの現象を全て説明することは不都合と思われた。

第 3 の原因は、抗癌剤により腫瘍細胞が破壊されるため腫瘍細胞中の AFP が血中へ放出されるためと考えるものである。CR 群および PR 群では腫瘍細胞の破壊のため初期変動が出現したと推察されよう。しかし、われわれの成績では、CR 群では血中 AFP 値の減衰遅延、PR 群で一過性上昇、NR 群で急上昇と治療効果がより不良であった群の方に初期変動が大きく見られた。このことから推察すると初期変動は破壊効果と矛盾する現象のようにも思われた。とくに NR 群では破壊効果で説明することはなかなか容易ではない。睾丸胚細胞性腫瘍では複合組織型腫瘍を示すことが多いことから、NR 群では AFP 産生腫瘍細胞の破壊のみにとどまり、それ以外の組織型腫瘍細胞には破壊が見られず全体として化学療法効果が得られなかったと説明することも必要なのであろうか。

第 4 の原因は、腫瘍細胞からの AFP の産生、分泌の亢進である。最近、抗癌剤が腫瘍細胞の分化を促進すると言われているが、血中 AFP 値の初期変動を説明する 1 つの機序として抗癌剤の分化誘導作用が考えられる⁸⁾⁹⁾。cisplatin, vinblastine あるいは bleomycin の抗癌剤が睾丸腫瘍細胞に作用してヨークサック方向への分化を誘導し AFP の産生、分泌を促進させるとすれば、AFP の初期変動を説明することは可能である。かりに抗癌剤の分化誘導作用でなくとも化学療法により腫瘍細胞からの AFP の産生、分泌の亢進があれば、血中 AFP の初期変動は説明が可能性である。

血中 AFP の初期変動の機序は以上の如く明確でないにせよ、その血中動態の示す臨床的意味は重要である。すなわち化学療法後の治療効果判定あるいは臨床転帰の予測に関して次のことが指摘されよう。1) stage II~III の睾丸胚細胞性腫瘍における化学療法後 1~8 日の血中 AFP 値の推移は治療効果を推定する指標にならない。とくに初期変動によって血中 AFP 値が下降しなくても CR, PR となる症例がある。このためこの時期において治療効果を知るためには X-P などによる測定可能性病変の評価が必要である。2) 血

中 AFP 値を化学療法効果の判定指標とするときは、AFP の初期変動期を過ぎた 8 日目より継続して血中 AFP 値を観察することが必要である。3) 化学療法直後 1～8 日に血中 AFP 値が上昇を示す多くの症例は、化学療法効果が十分でなく転帰がより不良であると推定される。

本研究の一部は昭和63年度文部省科学研究費補助金（課題番号63570760）によった。また本論文の要旨は第52日本泌尿器科学会東部連合総会にて発表した。

文 献

- 1) Einhorn, L.H. and Donohue, J.: Cis-diaminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Inter. Med.*, 87, 293—298, 1977.
- 2) Herberman, R.B.: Immunological approach to the biochemical markers for cancer. In: *Biochemical Markers for Cancer*. p12, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1982.
- 3) Vogelzang, N.J., Lange, P.H., Goldman, A., Vessela, R.H., Fraley, E.E. and Kennedy, B.J.: Acute changes of α -fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction

chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res.*, 42, 4855—4861, 1982.

- 4) 近藤直弥, 町田豊平, 増田富士男, 大石幸彦, 柳沢宗利, 赤阪雄一郎, 山崎春城: 非セミノーマ性睾丸腫瘍の最近の治療成績. *臨泌*, 41, 495—499, 1987.
- 5) Thompson, D.K. and Haddow, J.E.: Serial monitoring of serum alphafetoprotein and chorionic gonadotropin in males with germ cell tumors. *Cancer*, 43, 1820—1829, 1981.
- 6) Lange, P.H., McIntire, K.R. and Waldmann, T. A.: Tumor markers in testicular tumor: Current status and future prospects. In: *Testicular Tumors: Management and Treatment*. p. 64—81, Masson Publishing Co., New York, 1980.
- 7) Gitlin, D. and Boesman, M.: Serum α -fetoprotein, albumin and γ G-globulin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.*, 45, 1826—1838, 1966.
- 8) 穂積本男: 癌化学療法剤の細胞分化誘導効果とその治療的意義. *癌と化学療法*, 13, 714—720, 1986.
- 9) 山崎春城: 睾丸絨毛上皮癌細胞の分化誘導と制癌. *日泌尿会誌*, 80, 1651—1656, 1989.

(1990年3月14日受理)