hCG β 低値陽性が偽陽性と考えられたセミノーマの1例

横浜市立大学市民総合医療センター病院泌尿器・腎移植科

服部 裕介 滝沢 明利 岸田 健 藤川 直也
寺西 淳一 近藤 慶一 齋藤 和男 野口 和美

A CASE OF SEMINOMA WITH A LOW LEVEL POSITIVE OF SERUM hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) β CONSIDERED AS FALSE POSITIVE hCG β

Yusuke Hattori, Akitoshi Takizawa, Takeshi Kishida, Naoya Fujikawa,

Jyunichi Teranishi, Keiichi Kondo, Kazuo Saito and Kazumi Noguchi

Department of Urology and Kidney Transplantation, Yokohama City University Medical Center

A 32-year-old male consulted a hospital with a complaint of left scrotal swelling. Serum hCG β and LDH levels were elevated and computed tomography demonstrated a suspicious small lymphadenopathy in the paraaortic region. Left inguinal orchiectomy was performed. Histological examination demonstrated seminoma. We diagnosed the disease as clinical stage 2A and the patient received 2 courses of chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. After this therapy, the small lymphadenopathy in the paraaortic region did not decrease in size. We considered this lesion a vessel or connective tissue.

Although he achieved clinical complete remission and serum LDH level was normalized, the serum hCG β level remained low level positive. Urinary hCG β level after chemotherapy was below the threshold of detectability. We measured the serum from this patient as well as control sera by two- and four-fold dilution with a diluent comprised of mouse serum as a heterophilic antibody-blocking agent. The serum hCG β level of this patient was obviously decreased; in contrast, control sera were decreased in parallel. The serum hCG β level of this patient remained low level positive without recurrence for 8 months after chemotherapy. These results strongly suggested that low level of positivity for serum hCG β in this case was a false positive finding. We consider the measurement of urinary hCG β and dilution measurement using a heterophilic antibody-blocking agent to be useful methods of distinguishing false positive findings for serum hCG β .

Key words: testicular cancer, human chorionic gonadotropin β

要旨: 32歳男性。主訴は左陰嚢腫大。血清 hCG β 、LDH の上昇を認めた。CT で傍大動脈領域に小さなリンパ節腫大を認めた。左高位精巣摘除術施行し、病理組織診断はセミノーマであった。臨床病期 IIA と診断し、術後にシスプラチン、エトポシド、ブレオマイシンを用いた化学療法を2コース施行した。化学療法前に認めたリンパ節と思われた小病変は不変で、血管もしくは結合組織と考えられた。

臨床的には完全緩解と考えられ、LDH は正常化したが、血清 hCG β は低値陽性のまま持続していた。血清 hCG は化学療法前後共に正常、化学療法後の尿中 hCG β は測定感度以下であった。希釈液に異好性阻害物質としてマウス血清を用いて、本症例とコントロールの血清を2倍、4倍に希釈して血清 hCG β を測定した。コントロールの血清は希釈倍率に比例して測定値が低下したのに対して、本症例の血清では急速な低下を示した。化学療法後8カ月経過するが血清 hCG β は低値陽性のまま上昇は認めず、再発なく経過している。これらの結果から本症例の血清 hCG β 上昇は偽陽性と考えられ、その鑑別に尿中 hCG β の測定と異好性阻害物質による希釈測定が有用であった。

キーワード: 精巣腫瘍, hCG β

緒 言

絨毛性ゴナドトロピン(以下hCG)、hCGβは精巣腫瘍において特異度、感度ともに優れた腫瘍マーカーであるが、稀に臨床経過に一致しない低値陽性を呈する症例があり、腫瘍の残存の診断に苦慮する場合がある。

今回、臨床的に腫瘍残存がないと判断されるにも関わらず、hCGβ低値陽性が持続するセミノーマに対して、偽陽性であろうと診断し得た一例を報告する。

症 例

患者：32歳、男性。

家族歴・既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：2005年初頭から左陰嚢腫大を自覚していた。2005年5月近医受診した。(近医受診時LDH：8,940IU/L、AFP：3ng/mL、hCGβ：2.4ng/ml)精巣腫瘍の診断にて高位精巣摘除術施行、病理診断はセミノーマ、pT1であった。Syncytiotrophoblastic giant cellは認めず、他の組織型も認めなかった。CTで傍大動脈に直径8mm大のリンパ節腫大を認め、pT1N1M0 stage IIAの診断にて化学療法目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 168cm、体重 62kg、体表リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見：(化学療法直前：術後12日目) LDH：554IU/L、AFP：4ng/ml、hCGβ(ボールエル

ザ・F-BhCGキット；IRMA法)：1.41ng/ml、hCG(エクルーシスII HCG STAT)：<1.0mIU/ml。IGCCC(international germ cell consensus classification)；good prognosis。

治療経過：化学療法(PEB：CDDP：20mg/m²×5日間、VP-16：100mg/m²×5日間、BLM 30mg×3回)を2コース施行した。CTで傍大動脈の陰影は2コース終了後も不変であり、血管もしくは結合組織と判断した。化学療法前に高値であった血清LDHは正常化した。血清hCGβのみ0.8ng/ml前後と低値陽性を呈していた(図1)。血清LDH、hCGの経過及びCT所見に一致しない血清hCGβの低値陽性であり、さらに尿中hCGβが<0.4ng/mlと測定感度以下でありため偽陽性が強く疑われた。偽陽性の鑑別のために被験者が持つ異好性抗体(抗動物抗体)による干渉の有無を調べた。

方法：ボールエルザF-BhCGキットで患者とコントロール血清のhCGβを測定した。患者血清中の異好性抗体を完全に除去するために、測定試薬にあらかじめ添加されている抗体の吸収剤を希釈液中にも添加して希釈測定した。原液、2倍希釈、4倍希釈を行って希釈による直線性を調べた。また、マウス血清を添加することにより抗マウス抗体を除去した場合での測定も行った。

図1 LDH、hCGβの推移
LDHは正常化したのに対して、hCGβ 0.8ng/ml前後から下降しなかった。

図2 希釈測定

コントロールの2例では希釈倍率によって直線的に測定値が低下するのに対して、本症例では希釈により測定値の急激な低下を示した。

表1 マウス血清による吸収試験

測定条件	原液測定	吸収剤（マウス血清）添加
測定結果	0.81ng/ml	0.1 以下 ng/ml

結果：希釈試験による結果を図に示す（図2）。

患者血清は原液測定では0.81ng/mlと陽性を示したが希釈測定を行うと希釈倍率以上の急激な低下を示した。一方、コントロールの検体における2倍希釈、4倍希釈の測定値は希釈倍率に反比例して直線的に低下していた。次に、血清と同量のマウス血清を添加して再測定したところ、血清添加により測定感度以下まで急激に低下した（表1）。

これらの結果から患者の血清に存在する抗マウス抗体により、血清 hCGβ が偽陽性になるものと判断し、追加治療を行わなかった。2005年12月現在外来で経過観察中であるが、血清 hCGβ は低値陽性を持続するも上昇なく、また、CT 上も再発なく経過している。

考 察

絨毛癌、セミノーマにおいて hCGβ および hCG は特異性・感度が高い有用な腫瘍マーカーである。しかし、臨床経過に一致しないマーカーの変動が起きる報告も散見される¹⁾²⁾。

hCG は α サブユニットが LH, FSH, TSH に共通であるためポリクローナル抗体を用いた測定では交差

性が指摘されていたが、近年はモノクローナル抗体を用いて測定しているため交差反応はほとんど生じないと考えられる。hCGβ も hCG との交差が指摘されていたがモノクローナル抗体を用いた近年の測定では交差が少ないと考えられている。また、hCGβ は LH/FSH が 2,000mIU/ml と臨床経験し得ない異常高値であっても、交差反応は生じないと報告されている³⁾⁴⁾。

しかし、現在広く用いられている freeβhCG の測定方法であるサンドイッチ法に基づく solid phase two site immunoradiometric assay (IRMA) では異好性抗体の干渉による偽陽性が指摘されている^{5)~8)}。この方法において hCGβ はマウス由来の固相抗体と標識抗体にサンドイッチされる形で測定されるが、被験者が抗マウス抗体を持つ場合、hCGβ が存在しなくても抗マウス抗体が固相抗体と標識抗体を架橋して、偽陽性を呈する可能性がある（図3）。

異好性抗体 (heterophilic antibody) は IgG, IgM が多いとされ、マウスだけでなくウサギやヒツジに対する抗体も存在する。異好性抗体の作用は動物血清を使用する immunoassay などの検査において干渉作用を起こすだけで、疾患を起こすことはないと考えられている。

IRMA 法における干渉作用は hCG⁸⁾⁹⁾, CA-125¹⁰⁾, T3, T4, TSH, AFP, CEA などでも多く報告されているが、その頻度に関しては不明である。

精巣腫瘍において低値 hCGβ を呈する病態は①腫瘍

図3 IRMA法によるhCGβ測定方法と抗マウス抗体による干渉

マウス抗体が固相抗体と標識抗体を架橋するためhCGβが存在しなくても陽性と測定される。

の残存②異好性抗体による干渉③下垂体由来hCG¹¹などが考えられる。今回我々は鑑別のために尿中hCGβ測定と希釈測定を用いて鑑別を行った。同一被検者の血清hCGβ測定値と尿中のhCGβ測定値（クレアチニン補正後）は約1:1で相関していると報告されており¹²⁾、また、異好性抗体は分子量が大きい糖タンパクで尿中には排出しないため、尿検体では干渉反応が生じないと考えられている¹³⁾。今回のように血中と尿中のhCGβの測定値に乖離がある場合には偽陽性の可能性があり、他のhCGアッセイとの比較などを行って慎重に判断する必要がある。我々の症例では尿中にhCGβを認めないことから腫瘍の残存ではなく偽陽性の可能性を強く疑われた。

さらに、今回我々は異好性抗体の干渉反応を証明するために吸収剤を用いた希釈試験を行った。通常、hCGβ測定試薬には抗体除去目的でウシアルブミン、正常マウス血清、ウシγグロブリンなどによる吸収剤(heterophilic antibody blocking agent)¹⁴⁾を添加しているが、希釈液中にも吸収剤を添加してコントロール2例との比較を行った。

コントロールの2例は希釈倍率に比例して直線的に測定値が低下したのに対して、本症例では2倍希釈で測定値の急激な低下を示した。このことから本症例では自己抗体量が多く、通常の測定では吸着しきれない抗体が架橋反応により偽陽性を呈し、吸収剤を含む希釈により異好性抗体が吸収除去されて測定値が低下したと考えられた。また、マウス血清のみで行った吸収試験では、血清の添加で測定感度以下まで測定値が低

下したことから、異好性抗体が抗マウス抗体であることが示唆された。

現時点で潜在癌の可能性を完全には否定することはできないが、尿中hCGβおよび、希釈法の結果から化学療法後の血清hCGβは偽陽性である可能性がより強く示唆された。今後も潜在癌の可能性を念頭におきつつ、さらに長期の経過観察を慎重に行う必要があるが、今回の検討により、不必要な追加化学療法が回避できたのではないかと考えられた。

(本論文の主旨は第29回日本泌尿器科学会神奈川地方会で発表した)

文 献

- 1) 滝沢明利, 三浦 猛, 藤浪 潔, 長田 裕: 精巣腫瘍寛解後βhCGが長期低値陽性を示した2例. 泌尿紀要, 51, 479—482, 2005.
- 2) Hoshi, S., Suzuki, K., Ishidoya, S., Ohyama, C., Sato, M., Namima, T., Saito, S. and Orikasa, S.: Significance of simultaneous determination of serum human chorionic gonadotropin (hCG) and hCG-beta in testicular tumor patients. Int.J. Urol., 7, 218—223, 2000.
- 3) 菅原由人, 伊藤節子, 太田敦美: モノクローナル抗体を用いたIRMA法によるfree hCG-β測定の基礎的および臨床的検討. 臨床検査機器・試薬, 14, 467—474, 1991.
- 4) 増本眞美, 太田敦美, 竹下栄子, 菊池春人, 武井泉, 渡辺清明: AIA-21によるヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の測定. 臨床検査機器・試薬, 24, 125—130, 2001.
- 5) 大竹皓子, 加野象次郎: 免疫学的測定法における干渉. 検査と技術, 25, 207—213, 1997.
- 6) Berglund, L. and Holmberg, N.G.: Heterophilic antibodies against rabbit serum causing falsely elevated gonadotropin levels. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 68, 377—378, 1989.
- 7) Boscatto, L.M. and Stuart, M.C.: Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem., 34, 27—33, 1988.
- 8) Rotmensch, S. and Cole, L.A.: False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. Lancet., 355, 712—715, 2000.
- 9) Bock, J.L.: False positive immunoglobulin G antibodies: a case report. Clin. Chem. Acta., 147, 241—246, 1985.
- 10) 森山隆則, 上原 聡, 鷲尾明子, 信岡 学, 池田久實: ヒトIgM型抗マウス抗体(HAMA)による血清CA-125測定における偽陽性反応の解析. 臨

- 床検査, **40**, 607—610, 1996.
- 11) Birken, S., Maydelman, Y., Gawinowicz, M.A., Pound, A., Liu, Y. and Hartree, A.S. : Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology*, **137**, 1402—1411, 1996.
- 12) 関 克義, 三井千栄子, 永田一郎 : IRMA 法による血中および尿中 free β hCG 測定の検討. 産科と婦人科, **61**, 410—416, 1994.
- 13) Cole, L.A. : Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol.*, **71**, 325—329, 1988.
- 14) Butler, S.A. and Cole, L.A. : Use of heterophilic antibody blocking agent (HBT) in reducing false-positive hCG results. *Clin. Chem.*, **47**, 1332—1333, 2001.

(2006 年 1 月 13 日受付, 2006 年 2 月 22 日受理)