

精巣腫瘍患者における血清および組織内胎盤性アルカリ

フォスファターゼ値に関する検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

西野 昭夫 越田 潔 山本 肇

打林 忠雄 内藤 克輔 久住 治男

岐阜薬科大学薬剤学教室 (主任: 林 恭三教授)

平野 和行 林 恭三

SERUM AND TISSUE LEVELS OF PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE IN PATIENTS WITH TESTICULAR TUMOR

Akio Nishino, Kiyoshi Koshida, Hajime Yamamoto, Tadao Uchibayashi,
Katsusuke Naito and Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. Haruo Hisazumi)

Kazuyuki Hirano and Kyozo Hayashi
Department of Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University
(Director: Prof. Kyozo Hayashi)

Placental alkaline phosphatase (PLAP) levels in sera and tissues from 40 patients with testicular tumor were measured using a monoclonal immunocatalytic assay. The mean value of the PLAP levels of seminoma tissues was found to be 92-fold higher than that of normal testes, being significantly high compared with that of nonseminoma tissues. The mean value of the serum PLAP levels from patient's with seminoma was also significantly higher than that from patients with nonseminoma. In 2 groups of seminoma and mixed type tumor containing seminoma and nonseminoma components, the PLAP levels of tissues from patients who had high levels of the serum PLAP (≥ 100 mKAU) were significantly higher than those from patients who had normal serum PLAP levels (< 100 mKAU). In the seminoma or mixed type tumor groups, the serum PLAP levels of all patients who had high levels before treatment decreased to within a normal range after orchiectomy with or without chemotherapy or radiation therapy.

We conclude that PALP seems to be an useful tumor marker for the diagnosis and the monitoring of response to treatment in patients with seminoma.

Key words: testicular tumor, tumor marker, placental alkaline phosphatase

要旨: 1986年9月より1989年3月までの2年6カ月間に初回治療を行った精巣腫瘍患者40例について、腫瘍組織内および血清胎盤性アルカリフォスファターゼ(PLAP)値を測定した。測定法には monoclonal immunocatalytic assay 法を用いた。

組織内 PLAP 値では、セミノーマ組織は正常精巣組織の約92倍の高値を示し、非セミノーマ組織と比較しても有意に高値を示した($p < 0.01$)。血清 PLAP 値では、セミノーマ群においては非セミノーマ群に比し有意に高値を示した($p < 0.05$)。またセミノーマ群およびセミノーマ成分を一部含む混合型群では、血清 PLAP 値の上昇例においては正常例に比し、組織内 PLAP 値は有意に高値を示した($p < 0.01$)。さらにセミノーマ群および混合型群では無転移症例に比し有転移症例において血清 PLAP 値は高値を示す傾向が認められた。一方、治療前後の血清 PLAP 値の変動について検討すると、治療前高値を示したセミノーマ群および混合型群においては、治療後17例全例に正常化を認めた。

以上より、精巣腫瘍における血清 PLAP 値の測定は、セミノーマの診断、病期分類、治療効果判定、経過観察の点において極めて有用で、PLAP はセミノーマの一つの腫瘍マーカーになりうると思われる。

キーワード：精巣腫瘍、腫瘍マーカー、胎盤性アルカリフォスファターゼ

緒言

精巣腫瘍における腫瘍マーカーとして α -fetoprotein と human chorionic gonadotropin (HCG) が代表的なものとして挙げられるが、いずれも非セミノーマにおいて特に有用性が高いことは周知の事実である。セミノーマにおいては LDH、あるいは HCG の上昇例が認められているものの¹⁾²⁾セミノーマに特異的なものとは言えない。

アルカリフォスファターゼ (ALP) には抗原性、熱安定性、アミノ酸の阻害様式、基質親和性、電気泳動の移動度等でいくつかの isozyme が認められているが、支配を受けている遺伝子の違いにより臓器非特異性ともいわれる肝性と、小腸性、胎盤性の 3 種の isozyme に分類されている^{3)~5)}。近年、種々の悪性腫瘍において胎盤性アルカリフォスファターゼ (PLAP) の存在が認められ³⁾、精巣腫瘍における検討でも PLAP がセミノーマのひとつの腫瘍マーカーとなりうる可能性が示唆されている^{6)~10)}。

今回、われわれは精巣腫瘍症例における腫瘍組織内 PLAP 値および治療前後の患者血清 PLAP 値を測定し、その腫瘍マーカーとしての有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1986年9月より1989年3月までの2年6カ月間に、当科および当科の関連病院にて初回治療を行った精巣腫瘍患者40例で、組織型および日本泌尿器科学会病期分類による病期の内訳を Table 1 に示す。なお組織型はセミノーマ群、非セミノーマ群、さらに両方の成分

の混在した混合型群の3群に分類、それぞれ25例、13例、2例であった。各症例につき腫瘍組織内および血清 PLAP 値を測定したが、血清は精巣摘除術前、摘除術後7~10日目、さらに術後放射線療法、化学療法施行直後に採血したものを測定した。また前立腺癌患者の去勢術時に得られた正常精巣組織26個についても組織内 PLAP 値を測定した。

PLAP の測定方法は、著者のひとりの平野ら¹¹⁾が既に報告している monoclonal immunocatalytic assay (MICA) 法を用いた。以下にその概略につき述べる。まず抗 PLAP マウスモノクローナル抗体 HPMS-type 1 の結合した paper disc に incubation buffer 100 μ l を加え、血清または homogenize された組織 50 μ l と 37°C、3 時間 incubation し、そのあと 3 度洗浄する。さらに得られた paper disc-抗原-抗体複合体を、0.5mM 4-methylumbelliferyl phosphate と 1mM MgCl₂ 含有の 50mM 2-amino-2-methylpropane-1,3-diol-HCl buffer との溶解液 200 μ l とともに 37°C、incubation する。30 分後に 1M potassium phosphate buffer 2ml にて反応を止め、360nm の波長で励起し 450nm の発光にて蛍光強度を測定し、検量線により PLAP の値を求めた。

統計学的有意差の検定は Welch's t-test によった。

結果

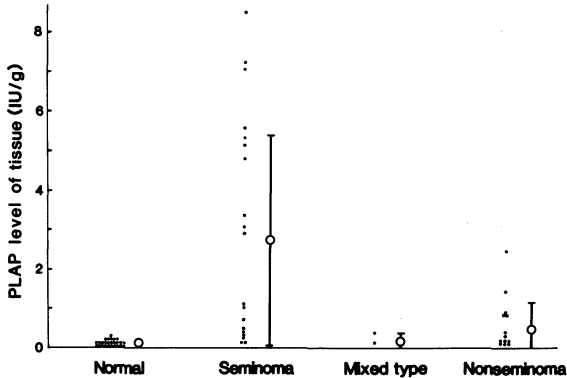
1) 組織内 PLAP 値の検討

組織内 PLAP 値について各群の平均値ならびに標準偏差値を Fig. 1 に示したが、セミノーマ群におけるそれらの値は 2.75 ± 2.67 IU/g と、正常精巣組織におけ

Table 1 Distribution of histology and stage in patients with testicular tumor

Stage	Histology			Total
	Seminoma	Mixed type	Nonseminoma	
I	18	—	8	26
II A	2	1	—	3
II B	3	1	1	5
III O	1	—	—	1
III A	1	—	1	2
III B	—	—	3	3
III C	—	—	—	0
Total	25	2	13	40

Fig. 1 PLAP levels in various testicular tissues



る $0.03 \pm 0.04 \text{ IU/g}$ に比して約92倍であった。非セミノーマ群においては $0.50 \pm 0.73 \text{ IU/g}$ であり、セミノーマ群と比較するとセミノーマ群は有意に高値を示した($p < 0.01$)。また非セミノーマ群の組織内 PLAP 値については 2.50 IU/g 以上の高値を示した腫瘍組織は認められなかった。混合型群2例については非セミノーマ群との間に差は認められなかった。

2) 血清 PLAP 値の検討

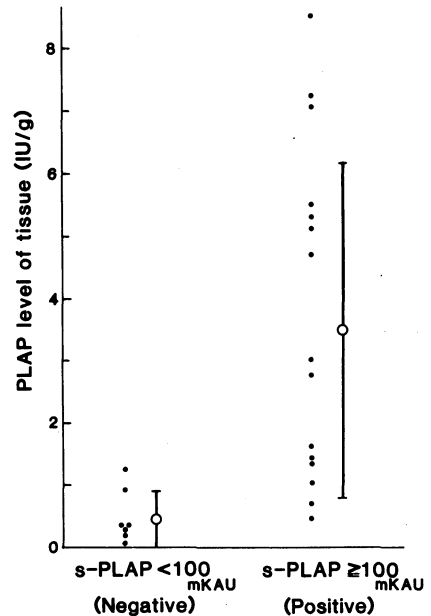
このカットオフ値は、平野ら¹²⁾の健常人40名の平均値±標準偏差値が $42.4 \pm 4.2 \text{ mKAU}$ であり ALP 全体(一般に正常上限 10 KAU)の1%未満との結果より 100 mKAU と設定した。各組織別の血清 PLAP 値の平均値および標準偏差値は、セミノーマ群で $337 \pm 394 \text{ mKAU}$ 、混合型群で $473 \pm 564 \text{ mKAU}$ 、非セミノーマ群で $103 \pm 144 \text{ mKAU}$ と、非セミノーマ群に比しセミノーマ群で有意に高かった($p < 0.05$)。また PLAP 100 mKAU 以上を PLAP 陽性、 100 mKAU 未満(正常値)を PLAP 陰性とする PLAP 陽性率はセミノーマ群64%、混合型群50%、非セミノーマ群25%であった(Table 2)。さらにセミノーマ群および混合型群の血清 PLAP 陰性例7例と、PLAP 陽性例15例における組織内 PLAP 値の平均値および標準偏差値を転移の有無に関係なく比較すると陰性例では $0.45 \pm 0.47 \text{ IU/g}$ 、陽性例では $3.82 \pm 2.58 \text{ IU/g}$ と有意に陽性例に高く($p < 0.01$)、血清 PLAP 値の上昇は組織内 PLAP 値に深く関連していることが明らかとなった(Fig. 2)。

3) stage での検討

セミノーマ群および混合型群における、転移の有無と組織内および血清 PLAP 値との関係を検討してみると、組織内 PLAP 値に関しては転移の有無による差は認められなかったが、血清 PLAP 値に関しては、転

Table 2 Levels and positive rates of serum PLAP in patients with different testicular tissues

Histology	serum PLAP	
	Mean (range) mKAU	Positive rates
Seminoma	337 (6-1212)	16/25 (64%)
Mixed type	473 (74-871)	1/2 (50%)
Nonseminoma	103 (5-461)	4/12 (25%)
No tumor	<100	—

Fig. 2 PLAP levels of tissues containing seminoma or mixed type tumor in two groups (serum PLAP (s-PLAP) $< 100 \text{ mKAU}$: negative group, s-PLAP $\geq 100 \text{ mKAU}$: positive group)

移を有する stage II および III 8 例の平均値および標準偏差値は $619 \pm 469 \text{ mKAU}$ で、stage I 18 例の $245 \pm 310 \text{ mKAU}$ に比較して有意差はないものの、高い傾向が認められた(Fig. 3)。

4) 治療前後での検討

セミノーマ群および混合型群の治療前後における血清 PLAP 値の推移について検討すると、stage I の症例では治療前 PLAP 陽性の10例全例とも精巣摘除術後陰性化(正常化)し、また転移を有する stage II 以上の症例においては治療前 PLAP 陽性の7例のうち精巣摘除術後4例に、さらに化学療法あるいは放射線療法後3例に陰性化が認められ、治療前高値を示した

Fig. 3 PLAP levels of tissues and sera in patients with seminoma or mixed type tumor with or without metastasis

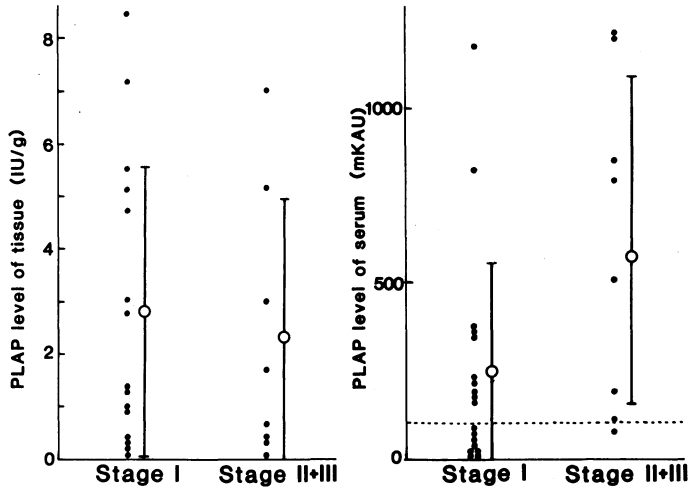
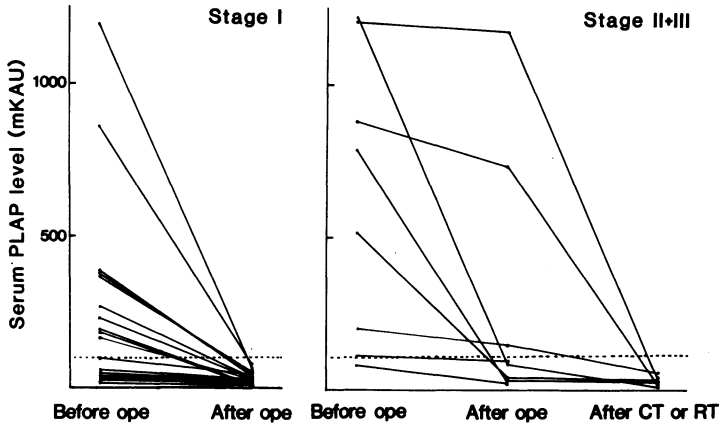


Fig. 4 Serial serum PLAP levels in patients with seminoma or mixed type tumor (ope : orchietomy, CT : chemotherapy, RT : radiation therapy)



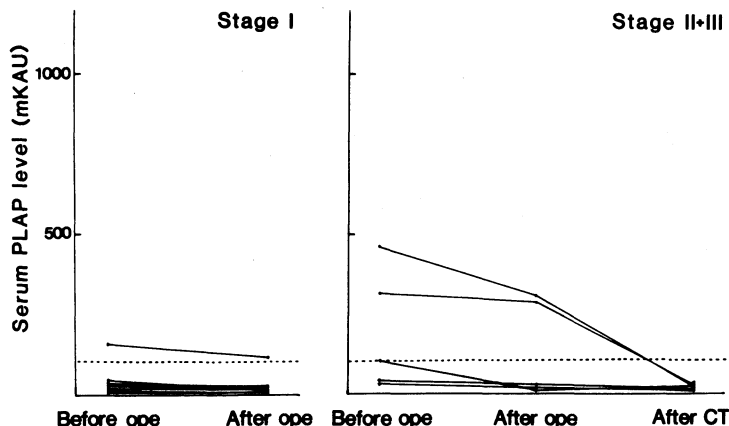
例全例が治療後正常化した (Fig. 4)。非セミノーマ群においても治療前高値を示した 4 例で治療後正常化する傾向が認められたがその変動幅はセミノーマ群に比し明らかに小さいものであった (Fig. 5)。

考 察

PLAP は組織特異性 ALP isozyme の一つで、妊娠 10~12 週以降に胎盤の栄養細胞合体層で合成される酵素であるが、1968 年 Fishman ら¹³⁾によって酵素学的にも免疫学的にもこの酵素に類似した酵素の存在が気管支癌患者血清中に見い出され、Regan isozyme と命名され、腫瘍マーカーとして注目をあびるようになった。その後癌性胸膜炎患者の胸水中より、Regan is-

ozyme とは L-ロイシンに対する酵素活性阻害度が異なることとされる Nagao variant が確認された¹⁴⁾。それ以降 PLAP あるいは PLAP に類似してはいるが活性阻害の面や、免疫学的に異なる性質を有する PLAP-like isozyme が精巣腫瘍 (特にセミノーマ) あるいは婦人科領域の腫瘍 (卵巣癌、子宮癌など) を中心として測定され、腫瘍マーカーとして注目されるようになった³⁾。精巣腫瘍および正常精巣に認められる PLAP-like isozyme は、胎盤由来の PLAP そのものではなく酵素生化学的あるいは抗原性の面より^{9)15)~18)}胎盤由来の PLAP と同一ではないことが明かにされてきた。今回われわれは、測定に抗 PLAP マウスモノクローナル

Fig. 5 Serial serum PLAP levels in patients with nonseminoma (ope: orchiectomy, CT: chemotherapy, RT: radiation therapy)



抗体を用いたため測定値を PLAP 活性として報告した。

平野ら¹¹⁾が報告しているように、今回用いた PLAP 測定法は、小腸性ならびに肝性 ALP などとの交叉反応は全くみられない、PLAP に高い親和性を持つモノクローナル抗体 HPMS-1 を使用していること、また最小測定限界が 2.5mKAU と微量の PLAP 測定が可能であること、などの特徴があり今後臨床検査に利用しうる有用な方法とされている。

今回の検討ではセミノーマ組織における組織内 PLAP 値は正常精巣の約 92 倍と高い値を示した。平野、山本ら⁹⁾¹⁰⁾が同一測定系でスウェーデンにおいて検討した結果でも組織内 PLAP 値は、正常および非腫瘍性良性精巣組織では $0.03 \pm 0.01 \text{IU/g}$ 、セミノーマ組織では $2.97 \pm 1.40 \text{IU/g}$ で、セミノーマ組織が正常および非腫瘍性精巣組織の約 100 倍の値を示し、今回の結果もこれにほぼ一致した。なお正常精巣組織として今回は前立腺癌患者の去勢術により得られた組織を用いたが、さきの平野、山本らの用いた正常精巣組織は若年成人の剖検時に得られたものであり組織内 PLAP 値がほぼ同等の値を示したことより年齢による差は無視できるものと考えられた。

さらに血清 PLAP 値に関してはセミノーマ群における PLAP 陽性率は今回 64% を示した。この値は山本ら¹⁰⁾の enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定した時の 86%、Epenetos ら⁹⁾の solid phase immunoassay 法で測定した時の 100% よりは低いものの、Lange ら⁶⁾の ELISA 法を用いた時の 57%、Jeppsson ら⁷⁾の solid phase radioimmunoassay

法を用いた時の 55% に比し若干高く認められた。その陽性率の差は、各測定に用いた抗体や assay 法などの測定方法やカットオフ値の設定法が異なるため、対象症例の stage 別分布や個々の腫瘍の性状そのものの違いがあるためなどの理由により認められたものと思われる。非セミノーマ群の血清 PLAP 値では、転移のない症例 7 例においては 1 例にのみ軽度上昇例が認められるにすぎなかった。この症例は、今回検討した対象症例の中で、治療後も血清 PLAP 値が正常化しなかった唯一の症例であった。その点につき考察を加えると、この症例は 1 日 30 本以上のタバコを吸う喫煙者で、以後も定期的に血清検査を行っているが、転移が認められないにもかかわらず、血清 PLAP 値は 85~110mKAU と健常人の値よりも高値を示した。そのため Tonik ら²⁰⁾、Epenetos ら⁹⁾が述べているように喫煙による影響で血清 PLAP 値が上昇し、false positive となった可能性も示唆された。なお、平野ら²¹⁾は肺組織の PLAP-like は免疫化学的にも酵素化学的にもセミノーマ組織にみられる PLAP-like とほぼ同一のものであることを確認している。今後 PLAP の研究が進められるにつれ喫煙と PLAP との関連性が解明されていくと思われる。

今回の検討においてセミノーマ組織では非セミノーマ組織に比し有意に組織内 PLAP 値の高値が認められ、血清 PLAP 陽性率、測定値に関してはセミノーマ群は非セミノーマ群に比し明らかに高値を示しており、これらの結果よりセミノーマにおける血清 PLAP 値の上昇は、組織内レベルの上昇に伴うものである可能性が示唆され、さらに PLAP はセミノーマにおける

有用な腫瘍マーカーであることが示された。

また組織内 PLAP 値における検討で、血清 PLAP 上昇症例において PLAP 正常症例に比し有意の高値を示したことは、組織内 PLAP 値が高くなれば血清値も上昇してくる可能性が示唆された。

さらにセミノーマ群および混合型群における血清 PLAP 値では、stage II 以上の症例において stage I の症例に比し高い傾向が認められたことより、腫瘍の進展に伴い血清 PLAP 値が高くなる傾向が示唆された。またこの 2 群における治療前後の血清 PLAP 値の変動に関しては、治療前高値を示した症例は、stage I では精巣摘除術後に全例正常化している。また stage II 以上では精巣摘除術のみで 7 例中 4 例が正常化した。残る 3 例は化学療法にて 2 例、放射線療法にて 1 例が正常化し、その臨床的治療効果もそれぞれ complete response, partial response, complete response が得られた。以上より血清 PLAP 値の推移は治療効果をよく反映しているものと考えられた。これらの結果より臨床的見地からも PLAP の腫瘍マーカーとしての意義が確認された。なお血清 PLAP 値上昇時におけるリンパ節郭清を施行した症例はなく、リンパ節転移巣における組織内 PLAP 値の検討はできなかった。high stage のセミノーマに対しては、一般的に放射線および化学療法が行われ、その治療効果も優れていることよりセミノーマの転移巣の組織内における PLAP 値の検討は実際には容易ではないと思われる。

今回のわれわれの検討では経過観察期間が短いため、さらにセミノーマの再発率は非セミノーマに比し低いためセミノーマ患者の再発例が認められず、再発と PLAP 再上昇との関連性は検討できなかったが、Lange ら⁹⁾、山本ら¹⁰⁾は、画像診断上まだ再発が不明の段階で血清 PLAP 値の再上昇が認められたセミノーマ症例を報告しており、経過観察にも有用であるとされている。

有吉²²⁾は、臨床的立場から理想的な腫瘍マーカーの条件として、1) 腫瘍に極めて特異的であること、2) 腫瘍に極めて感受性が高いこと、3) 腫瘍の病態を性格に反映すること、4) 信頼すべき簡便な測定系があること、などを挙げ、さらに現在使用されている多くのマーカーは不十分な点があるにもかかわらず臨床検査として認められているのが現状であると述べている。

以上より、精巣腫瘍のうちのセミノーマでは LDH や HCG- β の上昇例も認められるがこの PLAP はこれに勝るとも劣らない腫瘍マーカーとなりうる可能性

があり、血清 PLAP 値測定はセミノーマの診断、病期分類、治療効果判定、経過観察の点で、極めて有用性の高い腫瘍マーカーであると考えられた。

結 語

精巣腫瘍患者 40 例の腫瘍組織内 PLAP 値、血清 PLAP 値ならびに正常精巣組織 26 個における組織内 PLAP 値を MICA 法にて測定し、以下の結果を得た。

1) 組織内 PLAP 値の平均値については、セミノーマ群は正常精巣組織群の約 92 倍であり、また非セミノーマ群と比較しても有意に高値を示した。

2) 血清 PLAP 値の平均値でも、セミノーマ群は非セミノーマ群と比較して有意に高値を示した。正常値以上の血清 PLAP 値を示す PLAP 陽性率は、セミノーマ群、混合型群、非セミノーマ群でそれぞれ 64% (25 例中 16 例)、50% (2 例中 1 例)、25% (12 例中 4 例) であった。

3) セミノーマおよび混合型群における腫瘍組織内 PLAP 値に関しては、血清 PLAP 値の上昇例では正常例に比較して有意に高値を示した。

4) セミノーマおよび混合型群における血清 PLAP 値については、stage I の症例に比較して stage II 以上の症例で高値を示す傾向が認められた。

5) 治療前後の血清 PLAP 値の推移を検討すると、セミノーマおよび混合型群において治療前に高値を示した症例は全例治療後正常化した。

以上より血清 PLAP 値の測定はセミノーマの診断、病期分類、治療効果判定および経過観察の点で極めて有用性の高い腫瘍マーカーであると考えられた。

本研究の一部は文部省科研費(研究課題番号 01570883)および北国がん基金研究活動助成金による。記して感謝の意を表す。

なおこの論文の要旨は第 345 回日本泌尿器科学会北陸地方会に、一部は第 39 回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) 菅原敏道, 古畑哲彦, 小川勝明, 穂坂正彦: 辜丸腫瘍の臨床的研究. 血中 LDH についての検討. 日泌尿会誌, 77, 948-953, 1986.
- 2) Lange, P.H., Nochomovitz, J.E., Rosai, J., Fraley, E.E., Kennedy, B.J., Bosl, G., Brisbane, J., Catalona, W.J., Cochran, J.S., Comisarow, R. H., Cummings, K.B., deKernion, J.B., Einhorn, L.H., Hakara, T.R., Jwett, M., Moore, M.R., Scardino, P.T. and Streitz, J.M.: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. J.

- Urol., 124, 472-478, 1980.
- 3) 飯野四郎：アイソザイム, ALP. Med. Immunol., 9, 511-516, 1985.
 - 4) 菰田二一, 小山岩雄, 坂岸良克：腫瘍または胎児型アルカリ性ホスファターゼとその血中出現機構. 蛋白質・核酸・酵素, 30, 1408-1420, 1985.
 - 5) 野澤志朗, 木口一成, 宇田川康博, 青木大輔, 久布白兼行, 矢島正純, 飯塚理八, 成沢園子：癌・胎児抗原の基礎. 2種の癌・胎児(盤)酵素を中心として. 臨産, 42, 31-39, 1988.
 - 6) Lange, P.H., Millan, J.L., Stigbrand, T., Vessella, R.L., Ruoslahti, E. and Fishman, W.H.: Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma. Cancer Res., 42, 3244-3247, 1982.
 - 7) Jeppson, A., Wahren, B., Stigbrand, T., Edsmyr, F. and Andersson, L.: A clinical evaluation of serum placental alkaline phosphatase in seminoma patients. Br. J. Urol., 55, 73-78, 1983.
 - 8) Epenetos, A.A., Munro, A.J., Tucker, D.F., Gregory, W., Duncan, W., MacDougall, R.H., Faux, M., Travers, P. and Bodmer, W.F.: Monoclonal antibody assay of serum placental alkaline phosphatase in the monitoring of testicular tumors. Br. J. Cancer, 51, 641-644, 1985.
 - 9) Hirano, K., Domar, U.M., Yamamoto, H., Brehmer-Andersson, E.E., Wahren, B.E. and Stigbrand, T.I.: Levels of alkaline phosphatase isozymes in human seminoma tissue. Cancer Res., 47, 2543-2546, 1987.
 - 10) 山本 肇, 久住治男, ブリッター・ワーレン, レナード・アンダーソン：セミノーマにおける血清中胎盤性アルカリフォスファターゼ(PLAP)測定の意義について. 泌尿器外科, 2, 269-274, 1989.
 - 11) Hirano, K., Iizumi, Y., Hayashi, Y., Tanaka, T., Sugiura, M., Hayashi, K., Lu, Z-D and Iino, S.: A highly sensitive assay method for human placental alkaline phosphatase involving a monoclonal antibody bound to a paper disk. Anal. Biochem., 154, 624-631, 1986.
 - 12) Hirano, K., Matsumoto, H., Tanaka, T., Hayashi, Y., Iino, S., Domer, U. and Stigbrand, T.: Specific assays for human alkaline phosphatase isozymes. Clin. Chim. Acta, 166, 265-273, 1987.
 - 13) Fishman, W.H., Inglis, N.R., Stolbach, L.L. and Krant, M.J.: A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. Cancer Res., 28, 150-154, 1968.
 - 14) Nakayama, T., Yoshida, M. and Kitamura, M.: L-leucine sensitive, heat-stable alkaline phosphatase isoenzyme detected in a patient with pleuritis carcinomatosa. Clin. Chim. Acta, 30, 546-548, 1970.
 - 15) Millán, J.L., Eriksson, A. and Stigbrand, T.: A possible new locus of alkaline phosphatase expressed in human testis. Human Genet., 62, 292-295, 1982.
 - 16) Millán, J.L. and Stigbrand, T.: Antigenic determinants of human placental and testicular placental-like alkaline phosphatases as mapped by monoclonal antibodies. Eur. J. Biochem., 136, 1-7, 1983.
 - 17) Wahren, B., Hinkula, J., Stigbrand, T., Jeppson, A., Andersson, L., Esposti, P.L., Edsmyr, F. and Millán, J.L.: Phenotypes of placental-type alkaline phosphatase in seminoma sera as defined monoclonal antibodies. Int. J. Cancer, 37, 595-600, 1986.
 - 18) Koshida, K., Stigbrand, T., Hisazumi, H. and Wahren, B.: Hydrophobicity and lectin affinity of alkaline phosphatase isozymes in seminoma and normal testis. Tumor Biol., 10, 173-180, 1989.
 - 19) Yamamoto, H., Rudén, U., Ljungdahl-Stahle, E., Brehmer-Andersson, E., Hirano, K., Hisazumi, H., Stigbrand, T. and Wahren, b.: Patterns of seminoma tissue markers and deletions. Int. J. Cancer, 40, 615-619, 1987.
 - 20) Tonik, S.E., Ortmeier, A.E., Shindelman, J.E. and Sussman, H.H.: Elevation of serum placental alkaline phosphatase levels in cigarette smokers. Int. J. Cancer, 31, 51-53, 1983.
 - 21) Hirano, K., Koyama, I. and Stigbrand, T.: Purification and partial characterization of the placental-like alkaline phosphatase in human lung tissue. Clin. Chim. Acta (in press), 1989.
 - 22) 有吉 寛：臨床検査としての腫瘍マーカー. 診断と治療, 77, 485-491, 1989.

(1990年6月5日受理)