

## 子宮内膜症における血中 CA125 上昇機序に関する臨床的考察

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 三宅 若葉 山下 美和  
 金山 尚裕 早田 隆 川島 吉良

## The Mechanism of the Increase in the Serum CA125 Concentration in Patients with Endometriosis

Hiroshi KOBAYASHI, Wakaba MIYAKE, Miwa YAMASHITA,

Naohiro KANAYAMA, Takashi HAYATA and Yoshiro KAWASHIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

**概要** 子宮内膜症をはじめ各種婦人科良性疾患において、組織中、腹水中、体液中 CA125 濃度を測定し、血中レベルと比較し、CA125 上昇の機序を臨床的に考察した。

1. 正所子宮内膜組織中の CA125 濃度は子宮筋腫と子宮腺筋症とで同様の変動を示し、増殖期前期に最高値をとり、その後低下し増殖期後期から分泌期前期に最低値を示し、分泌期後期に再び高値を示し月経期に移行した。

2. 子宮腺筋症患者より摘出した腺筋症組織中の CA125 濃度は、子宮筋腫の、筋腫核以外の肉眼的に正常と思われる筋層組織中の CA125 濃度より高値を示した。しかし、子宮内膜組織中の CA125 濃度変化と違い、両者とも性周期による変動を認めなかつた。

3. 腹水中 CA125 濃度は妊娠初期、急性虫垂炎時の腹水および卵巣過剰刺激症候群時の腹水が高値を示した。しかし、子宮内膜症、子宮筋腫患者腹水中濃度はいずれも比較的 low 値であつた。

4. チョコレート嚢胞液中の CA125 濃度は月経血より low 値を示した。卵巣過剰刺激症候群嚢胞液中濃度は腹水中濃度が高値にもかかわらず low 値を示した。

5. 正常腹膜組織中にはほとんど CA125 が存在しなかつたが、急性虫垂炎時の炎症性腹膜と卵巣過剰刺激症候群患者の嚢胞壁組織中には高濃度の CA125 が存在した。

以上より、子宮内膜症で血中 CA125 値が上昇する原因の一つは、異所子宮内膜細胞の量的増加によるものと考えられる。子宮腺筋症の場合は異所子宮内膜より CA125 が血中に流入しやすい環境にあるため、高値を呈するのに対し、チョコレート嚢胞の場合は嚢胞の内腔に向かつて CA125 が分泌されるため、それほど血中レベルが上昇しないと考えられる。また、急性虫垂炎の場合のように腹膜に急性炎症等の刺激が加わると、腹膜より CA125 産生が惹起される可能性があり、腹水を介し血中レベルが上昇するものと考えられる。

**Synopsis** We discussed the mechanism of the increase in CA125 among patients with benign gynecologic diseases, especially with endometriosis.

The tissue CA125 concentrations of surface endometrium in patients with adenomyosis were as follows; the highest tissue concentration was observed at the early proliferative phase followed by the late secretory one and was lowest in the late proliferative one.

The tissue CA125 concentration showed the significantly different characteristics in surface and ectopic endometrium.

The increase in CA125 in the intraperitoneal fluids was observed among cases of early pregnancy, acute appendicitis and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Tissue samples from both the peritoneum obtained from patients with acute appendicitis and the cyst wall obtained from OHSS cases showed a high concentration of tissue CA125.

From these findings, it was suggested that one of the causes of serum CA125 increase in patients with adenomyosis appeared to be the increase in the ectopic endometrial tissues in the myometrium and direct shedding from ectopic endometrial cells into peripheral circulation.

On the other hand, in patients with chocolate cysts, the increase in serum CA125 was suppressed because it was secreted into the inside of the chocolate cyst.

The production of CA125 may take place not only from ectopic endometrial cells of adenomyosis but also from the peritoneal tissues of patients with acute appendicitis.

**Key words:** CA125・Endometriosis・Endometrium・Peritoneum

## 緒 言

外来診療における子宮内膜症の頻度は、年々増加する傾向にあり、特に、外性子宮内膜症は若年女性に好発し、不妊症との関連が注目されているため関心を集めている疾患である。子宮内膜症の診断のためには、問診、内診所見に加えて、超音波断層撮影は是非必要な検査であるが、ラパロスコピーおよび血清 CA125値測定の導入により、さらに診断技術も進歩したように思われる<sup>1)2)</sup>。

CA125はヒト漿液性嚢胞腺癌に対するモノクローナル抗体 OC125を用いて測定される腫瘍マーカーであり、卵巣漿液性嚢胞腺癌患者に高率に検出されることは周知の事実である<sup>3)5)</sup>。しかし、この CA125は卵巣癌以外に良性疾患である子宮内膜症でも高値を示し、特に、内性子宮内膜症ではその平均値および陽性率ともに高値を示すことが知られている<sup>4)</sup>。

そこで、婦人科良性疾患、特に子宮内膜症における血清 CA125値上昇の機序を考察するために、腹水中、組織中の CA125濃度を測定し、血中レベルとの比較を行った。

## 対象および研究方法

組織中 CA125濃度測定対象例は以下の如くである。すなわち、子宮内膜組織として子宮筋腫患者より採取した正所子宮内膜27検体（増殖期16検体、分泌期11検体）と子宮腺筋症患者より採取した正所子宮内膜28検体（増殖期15検体、分泌期13検体）を用いた。子宮筋層組織として、子宮筋腫患者より採取した子宮筋層25検体（増殖期13検体、分泌期12検体：この子宮筋層組織は、肉眼的に明らかな筋腫核は除いてある）と子宮腺筋症患者より採取した子宮筋層（腺筋症組織の部分）45検体（増殖期25検体、分泌期20検体：この増殖期・分泌期は正所子宮内膜の組織学的日付診にもとづいて分類した）を用いた。

さらに、チョコレート嚢胞患者より採取した嚢胞壁組織20検体、子宮筋腫手術時に採取した腹膜5検体、急性虫垂炎による腹膜炎時の腹膜4検体、

卵巣過剰刺激症候群の嚢胞壁1検体の合計155検体の組織を使用した。

各組織は生食水で洗浄し血液を除去した後、濃度測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

組織中 CA125濃度測定方法は、組織をハサミで細切し、組織に5倍量の生理食塩水を加えポリトロンで20秒、3回ホモジナイズした後、 $10,000\times\text{g}$ 遠心操作にて上清を得、その上清をCENTOCOR社製 CA125<sup>TM</sup>RIAキットを用いて測定し、U/g湿重量にて表示した。

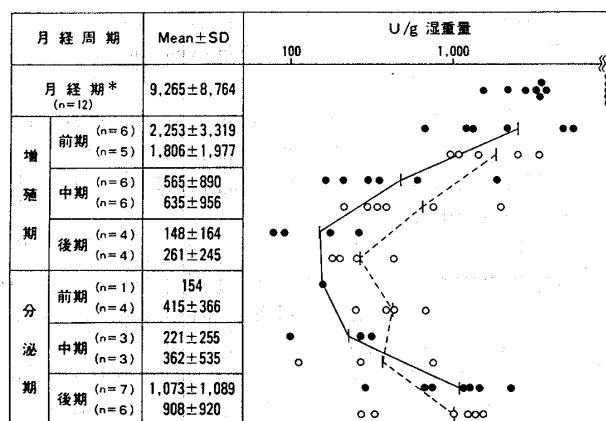
腹水中 CA125濃度測定対象例は、子宮筋腫患者より採取した腹水12例、子宮腺筋症患者腹水5例、チョコレート嚢胞患者腹水5例、正常妊娠腹水（妊娠8週と10週）2例、急性虫垂炎患者腹水7例、卵巣過剰刺激症候群患者腹水3例の合計34例である。

さらに、月経血12例、チョコレート嚢胞内溶液5例、多嚢胞性卵巣嚢胞液5例、卵巣過剰刺激症候群嚢胞液1例を測定した。以上の検体のほとんどは手術操作により入手し、いずれも $10,000\times\text{g}$ 遠心後、その上清の CA125値を測定した。

## 結 果

### 1. 正所子宮内膜組織中 CA125濃度（図1）

まず、子宮筋腫患者について性周期毎に子宮内膜組織中の CA125濃度を測定した。その Mean  $\pm$



\*月経血中濃度で示してある。 ●子宮筋腫患者子宮内膜組織中CA125濃度  
○子宮腺筋症患者正所子宮内膜組織中CA125濃度

図1 子宮内膜組織中 CA125濃度





卵巣過剰刺激症候群時の腹水中 CA125濃度は  $4,900 \pm 5,947$  とやはり高値を示した。

一方、子宮筋腫患者腹水、子宮腺筋症患者腹水およびチョコレート嚢胞患者腹水中 CA125濃度はそれぞれ、 $248 \pm 195$ 、 $212 \pm 142$  および  $201 \pm 164$  と低値であり、子宮内膜症患者腹水中 CA125濃度は必ずしも高値を示さず、三者間で差を認めないため、子宮内膜以外にも腹膜刺激等により CA125が上昇する可能性が示唆された。そこで各種病態における腹膜組織中の CA125濃度を測定した。子宮筋腫患者の手術時に入手した腹膜を対照とすると正常状態の腹膜には  $61 \pm 32 \text{U/g}$  湿重量の CA125濃度を含有するのに対し、急性腹膜炎時の炎症性腹膜には  $2,488 \pm 3,851 \text{U/g}$  湿重量と極めて高濃度の CA125が存在した。すなわち、腹膜に急性炎症等の刺激が加わると CA125産生が惹起される可能性が示唆された。つまり、子宮内膜は腹膜と発生を同一にする原始体腔上皮由来であるため、胎生期には子宮内膜のみならず腹膜や胸膜にも CA125が局在すると報告されている<sup>9)</sup>が、今回の検討により成人の腹膜には子宮内膜と比べると CA125含量が非常に低下していた。しかし、腹膜に急性炎症等の刺激が加わった場合には、再度 CA125産生能を有するようになる可能性がある。

一方、妊娠初期の血中、腹水中 CA125濃度の上昇は、CA125の組織染色の結果、invasive trophoblasts や stromal cells に染色される<sup>10)</sup>ことより考えると、これら invasive trophoblasts が母体血管を侵食した時に母体血中に流入していく可能性がある<sup>11)</sup>と報告されている。しかし、腹水中 CA125高濃度の意義は不明である。

ところで、子宮腺筋症やチョコレート嚢胞患者で血清 CA125値が高値を示しても腹水中 CA125濃度は子宮筋腫と差を認めないため、子宮腺筋症における血清 CA125値上昇に腹水中 CA125の関与する可能性は低い。また、チョコレート嚢胞患者の血清 CA125値と腫瘍の大きさが相関しない理由は、嚢胞壁の CA125は内腔に向かつて分泌され腹水中も高値を示さないため、血中レベルに反映しにくいからと推察される。

また、卵巣過剰刺激症候群で血清 CA125値が上

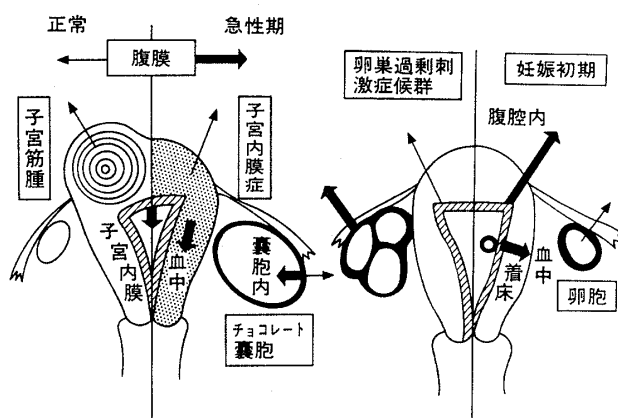


図6 CA125産生機序

〔血清 CA125値上昇の仮説〕

腹膜からは急性腹膜炎時に CA125が産生される。

図6中の急性期とは急性虫垂炎から腹膜炎を併発した場合を示している。子宮筋腫の場合は増加した子宮内膜が血清 CA125高値に関係する。子宮腺筋症の場合は異所子宮内膜組織から直接 CA125が血中に放出されるが、チョコレート嚢胞の場合は嚢胞の内腔に向かつて CA125が分泌されるため、血清 CA125値が比較的上昇しない。

卵巣過剰刺激症候群の場合は、嚢胞壁から腹水中に CA125が放出され、血清 CA125値が上昇する可能性があるが、症例を増やし検討する必要がある。

妊娠の場合は invasive trophoblasts が母体血管を浸潤する妊娠初期に血清 CA125値が上昇する。

昇する理由は卵巣過剰刺激症候群嚢胞壁中 CA125濃度が極めて高値を示し、これが腹水中 CA125高値に反映するためと考えられる。

以上より、図6に示す如き CA125分泌機序が想定され、ある条件下では子宮内膜以外に腹膜にも CA125産生能力があることが証明された。今後は CA125の産生および分泌因子を検索するため子宮内膜細胞を培養し、in vitro の系を確立し検討を加えていきたい。

## 文 献

1. 星合 昊：子宮内膜症。産と婦，54：970，1987。
2. 川島吉良，早田 隆，小林 浩，嵯峨こずえ，三宅若葉：子宮内膜症の保存療法。産婦治療，53：245，1986。
3. 河井通泰，山下英二，林 隆行，神谷典男，柿原正樹，有井吉太郎：卵巣悪性腫瘍における CA125測定の意味—特に経時的モニタリングと他腫瘍マーカーとの相関について—。日産婦誌，38：402，1986。
4. 小林 浩，金山尚裕，早田 隆，川島吉良：子宮

- 内膜症の診断・治療における血清 CA125 値測定の有用性. 日産婦誌, 39: 1054, 1987.
5. 小林 浩, 小林隆夫, 渥美正典, 前田 真, 早田隆, 寺尾俊彦, 川島吉良: 婦人科領域悪性腫瘍患者における血清 CA125 値の測定意義. 産婦血液, 9: 515, 1985.
  6. 大久保喜彦, 塚原 裕, 中村陽行, 平田善康, 柳田哲哉, 野田正和, 津端捷夫, 高木繁夫: 妊娠初期 fetomaternal-junction zone における CA125 の免疫組織学的局在. 日産婦関東連合地方部会総会73回, 1987.
  7. 高橋健太郎, 木島 聡, 吉野和男, 渋川敏彦, 森山政司, 岩成 治, 沢田康治, 松永 功, 村尾文規, 北尾 学: 新しい卵巣腫瘍マーカーCA125 を利用した子宮平滑筋腫と子宮腺筋症の鑑別. 日産婦誌, 37: 591, 1985.
  8. Bast, R.C., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L. M., Colvin, R.B. and Knapp, R.C.: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest., 68: 1331, 1981.
  9. Kabawat, S.E., Bast, R.C., Bhan, A.K., Welch, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B.: Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. Lab. Invest., 48: 42A, 1983.

(No. 6303 昭62・12・16受付)