

子宮内膜症の診断・治療における血清 CA125値測定の有用性

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 金山 尚裕 早田 隆 川島 吉良

Usefulness of Measurement of Serum CA125 Levels in Diagnosing and Treating Endometriosis

Hiroshi KOBAYASHI, Naohiro KANAYAMA, Takashi HAYATA
and Yoshiro KAWASHIMA*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 血清 CA125値測定が子宮内膜症の手術および保存療法のパラメーターとなり得るかどうかが検討するとともに、子宮内膜症以外で血清 CA125値が高値を示す疾患を検討し、CA125の産生・分泌に関して考察した。

1. 健常成人女性の血清 CA125値は性周期による差を認め、その Mean±S.D.は卵胞期16.3±9.6, 黄体期15.7±8.9, 月経期36.8±13.2, 閉経後6.7±3.9U/ml と月経期に高く閉経後に低値を示した。

2. 婦人科良性疾患のなかでは子宮内膜症が他疾患より平均値, 陽性率(血清 CA125値が35U/ml 以上)が高値を示し、それぞれ, 119.8U/ml, 78.8%であった。内性子宮内膜症の平均値および陽性率(144.8 U/ml, 82.8%)はともに外性子宮内膜症(60.3U/ml, 63.2%)より高値を示した。

3. 子宮内膜症における術前血清 CA125値と摘出組織重量との相関は、内性子宮内膜症の場合はよく相関したが、外性子宮内膜症の場合には相関は認められなかった。

4. 子宮内膜症における組織中 CA125濃度は内性子宮内膜症が1,479.3±1,087.1U/g 湿重量, 外性子宮内膜症が309.7±23.1U/g 湿重量であり、前者は後者に比べて高値でかつ分散が大きく、子宮腺筋症の組織採取部位により CA125濃度が異なつた。

5. 手術療法における血清 CA125値の変動は術後1週間で83%が、2週間目には SLE 合併の1例を除き正常域に回復した。

6. 保存療法における血清 CA125値の変動はボンゾール400mg/日内服を3カ月以上持続させることにより15例中13例は正常域に低下した。ほとんどの症例では血清 CA125値低下と臨床症状の改善は相関した。また、ボンゾール内服後の組織中 CA125濃度は明らかに低下した。

7. 子宮内膜症以外で CA125値が高値を示す疾患は月経期, 妊娠初期, 子宮外妊娠, 産褥, 卵巣過剰刺激症候群(OHSS), 腹膜炎であり、月経血および OHSS と腹膜炎の場合の腹水中の CA125値が非常に高値を示した。すなわち、妊娠時の着床や腹膜炎時の癒着が急激に進行している時に CA125の産生・分泌が促進される可能性がある。

以上より、血清 CA125値測定は子宮内膜症の手術および保存療法におけるすぐれたパラメーターになり得ることが証明された。また、CA125の起源としての子宮内膜のみならず腹膜も考慮する必要がある。

Synopsis We investigated the usefulness of the measurement of serum CA125 levels for the diagnosis and therapeutic monitoring of endometriosis. An additional study concentrated on the production of CA125.

1. Elevated levels of serum CA125 were noted in 52 of 66 patients with endometriosis in which the positive rate was 78.8% and mean was 119.8U/ml. The mean value and positive rate of serum CA125 levels in patients with adenomyosis were higher than those in pelvic endometriosis.

2. The correlation between preoperative serum CA125 levels and the extracted tissue weight was statistically significant. The tissue concentration of CA125 of adenomyosis was 1,479.3±1,087.1U/g and that of pelvic endometriosis was 309.7±23.1U/g wet weight.

3. The serum CA125 levels in patients with adenomyosis fell postoperatively, and all were below 35U/ml within two weeks. The serum CA125 levels were below 35U/ml in 13 out of 15 patients (86.7%) with pelvic endometriosis treated with danazol and the change in the serum CA125 levels was closely related to the clinical course.

4. Clinicopathological states with a high level of serum CA125 were observed in patients with normal

and ectopic pregnancy, puerperium, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and peritonitis.

It was concluded that the measurement of serum CA125 levels was useful in the diagnosis and therapeutic monitoring of endometriosis, and CA125 might be produced and/or secreted not only from the endometrium but also from the peritoneum.

Key words: Adenomyosis • Chocolate cyst • CA125 • Endometriosis • Endometrium

緒 言

子宮内膜症の診断は、病歴や双合診が主体となるため、客観的把握が困難な場合が多い。特に、子宮内膜症に対する保存療法となるとその治療効果の指標となるのは、日常臨床では患者の自覚症状、双合診および超音波検査に頼らざるを得ないのが現状である。そこで最近、oncodevelopmental antigenの一つであるCA125が子宮内膜症で高値を示す⁴⁾との知見が相次いでいるため、血清CA125値測定が子宮内膜症の手術および保存療法のパラメーターとなり得るかどうかについて検討した。

さらに子宮内膜症以外で血清CA125値が高値を示す疾患を検討し、CA125の産生・分泌に関して若干の考察を加えた。

研究対象および方法

対象としたのは、1983年9月より1986年6月までに当科において入院治療し、病理組織を確認した症例である。婦人科良性疾患群142例の内訳を示すと、子宮筋腫48例、子宮内膜症66例、そのうち、肉眼的に子宮腺筋症が主体のものが29例、外性子宮内膜症が主体のものが19例、内性と外性の子宮内膜症合併例が18例である。良性卵巣腫瘍28例中、漿液性嚢胞腺腫11例、粘液性嚢胞腺腫8例、類皮嚢胞腫9例である。対照群として健常成人男性34例、成人女性78例（卵胞期23例、黄体期15例、月経期28例、閉経期12例）を測定した。検体はすべて手術などの治療前に得られた血清であり採血後ただちに血清分離し、-80℃に凍結保存した。測定方法はトーレフジバイオニクス（東京）より提供されたCentocor社製CA125TM RIキット（Pennsylvania, USA）を用いて測定した。また、組織に含まれるCA125の濃度の測定方法は、組織を5倍量の生食を加え、Polytronでホモジナイズし、10,000×g、30分遠心後の上清をRIAで測定し、U/g湿重量で表示した。外性子宮内膜症の組織採

取部位はチョコレート嚢胞壁で、内性子宮内膜症は子宮底部、子宮体部前壁、子宮体部後壁、子宮頸部前壁、子宮頸部後壁の5カ所からである。また、外性子宮内膜症の組織重量は術中破裂した場合は、術前超音波診断における体積をその重量として図示した。すなわち、その体積は

$$\frac{4}{3} \pi \left(\frac{\text{長径} + \text{短径}}{4} \right)^3$$

として求めた。なお、統計学的な有意差検定はStudent's t-testで行った。

研究結果

1. 正常者の血清CA125値（表1）

健常成人男性34例の血清CA125値は、5から34U/mlの範囲に分布し、その平均値は8.6U/mlであった。健常成人女性（非妊婦）78例は、5から83U/mlの範囲に分布し、その平均値は15.3U/mlであった。男性にくらべ女性の方が高値を示し（ $p < 0.01$ ）、しかも性周期による差を認め、卵胞期は 16.3 ± 9.6 （Mean \pm S.D.）U/ml、黄体期は 15.7 ± 8.9 U/mlであったが月経中は 36.8 ± 13.2 U/mlと高値を示した（ $p < 0.01$ ）。一方閉経後は 6.7 ± 3.9 U/mlと低値を示した。以上より血清CA125値のcut off valueをMean \pm 2S.D.が34.6U/mlとなつたため、35U/mlと決定した。

2. 子宮内膜症患者の血清CA125値（表2）

婦人科良性疾患患者のなかでは、子宮内膜症患者

表1 健常者における血清CA125値

	n	Range*	Mean value*
健常成人男性	34	5 ~ 34	8.6
健常成人女性	78	5 ~ 83	15.3
卵胞期	23	5 ~ 24	16.3
黄体期	15	5 ~ 31	15.7
月経期	28	5 ~ 83	36.8
閉経後	12	5 ~ 14	6.7

①: $p < 0.01$

*単位: U/ml

表2 婦人科領域良性疾患における血清 CA125値

疾患	n	Range*	Mean value*	Positive	%
子宮筋腫	48	5~149	19.2	6/48	12.5
子宮内膜症	66	11~705	119.8	52/66	78.8
子宮腺筋症	29	11~705	144.8	24/29	82.8
チョコレート嚢胞	19	12~138	60.3	12/19	63.2
両者合併	18	20~250	142.3	16/18	88.9
良性卵巣疾患	28	5~204	55.7	8/28	28.6
漿液性嚢胞腺腫	11	5~168	48.9	4/11	36.4
粘液性嚢胞腺腫	8	5~46	24.1	1/8	12.5
類皮嚢胞腫	9	5~204	92.1	3/9	33.3
全症例	142	5~705	73.2	66/142	46.5

① : p<0.01 ② : p<0.001

*単位 : U/ml

者が他の良性疾患に比べて、血清 CA125値の平均値および陽性率が高値を示した。

子宮内膜症を子宮腺筋症主体の症例とチョコレート嚢胞主体の症例に分類し、術前血清 CA125値および陽性率を比較検討すると、前者の平均値および陽性率はそれぞれ144.8U/ml, 82.8%であり、後者は、それぞれ60.3U/ml, 63.2%であった。子宮内膜症全体としての平均値は119.8U/mlで、78.8%の陽性率を示した。一方、子宮筋腫患者48例の血清 CA125値は、5から149U/mlの範囲に分布し、その平均値は、19.2U/mlであり、陽性例は6例、12.5%であった。良性卵巣腫瘍患者28例の血清 CA125値は、5から204U/mlの範囲に分布しその平均値は55.7U/mlであり、陽性例は8例、28.6%であった。その内訳は、漿液性嚢胞腺腫11例中4例(36.4%)、粘液性嚢胞腺腫8例中1例(12.5%)、類皮嚢胞腫9例中3例(33.3%)が陽性を示した。

3. 子宮内膜症における術前血清 CA125値と摘出組織重量との相関 (図1)

子宮腺筋症29例および内性と外性子宮内膜症を合併した子宮内膜症18例は、それぞれ相関係数0.803および0.761とよく相関したが、外性子宮内膜症19例の場合には、術前血清 CA125値と摘出組織重量とは相関が認められなかった。

4. 子宮内膜症における組織中血清 CA125濃度

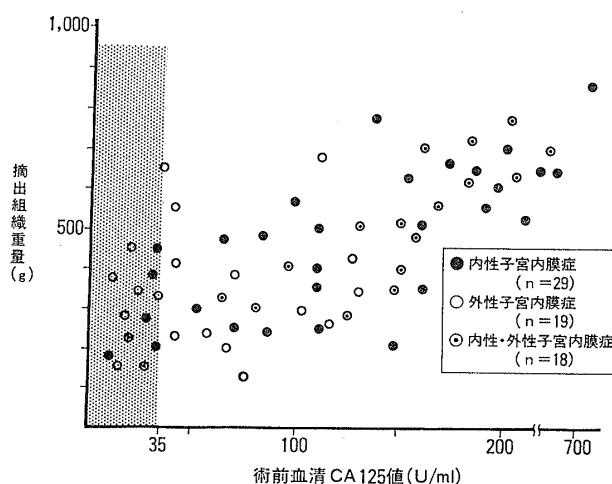


図1 子宮内膜症における術前血清 CA125値と摘出組織重量との相関

(図2)

摘出した組織中に含まれる CA125の濃度を比較検討した。1症例の摘出標本につき異なる場所5カ所より組織を採取し、U/g湿重量の単位で図示した。

外性子宮内膜症4症例20カ所における組織中 CA125濃度は、 309.7 ± 23.1 U/g湿重量と非常に分散が少なく、ある均一な濃度に集中した。それに対し、内性子宮内膜症5症例25カ所における組織中 CA125濃度は、 $1,479.3 \pm 1,087.1$ U/g湿重量となり、外性子宮内膜症に比べ高値を示し、かつ、分散が非常に大きく、同一症例でも子宮腺筋症の

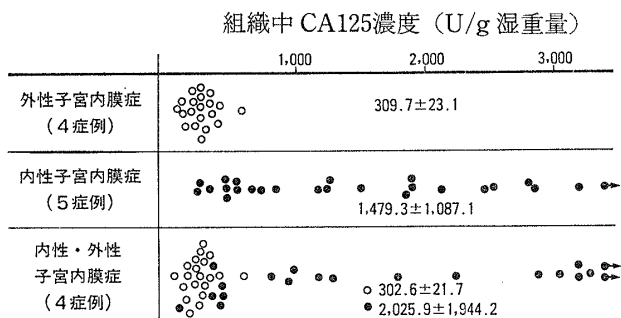


図2 子宮内膜症における組織中 CA125濃度

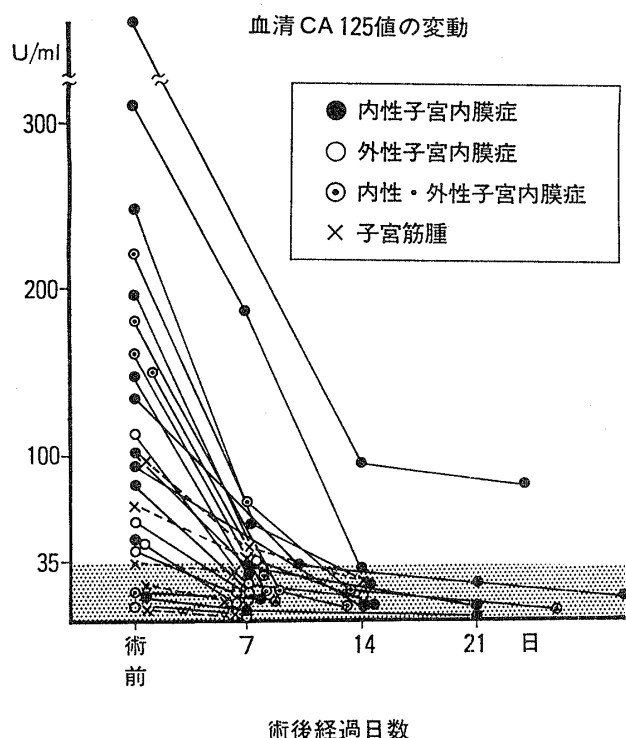


図3 子宮内膜症, 子宮筋腫における術前・術後血清 CA125値の変動

組織採取場所により CA125濃度が全く異なっていた。すなわち、内性子宮内膜症の場合の組織中 CA125濃度は症例間のバラつきは小さいものの、同一症例のなかでの組織採取場所によるバラつきが大きかった。両者の合併例に関しては、子宮腺筋症およびチョコレート嚢胞における CA125濃度は、それぞれ2,025.9 ± 1,944.2および302.6 ± 21.7U/g 湿重量であった。

5. 子宮内膜症における術前・術後の血清 CA125値の変動 (図3)

手術療法における術前・術後の血清 CA125値の変動を検討した。手術術式は外性子宮内膜症の場

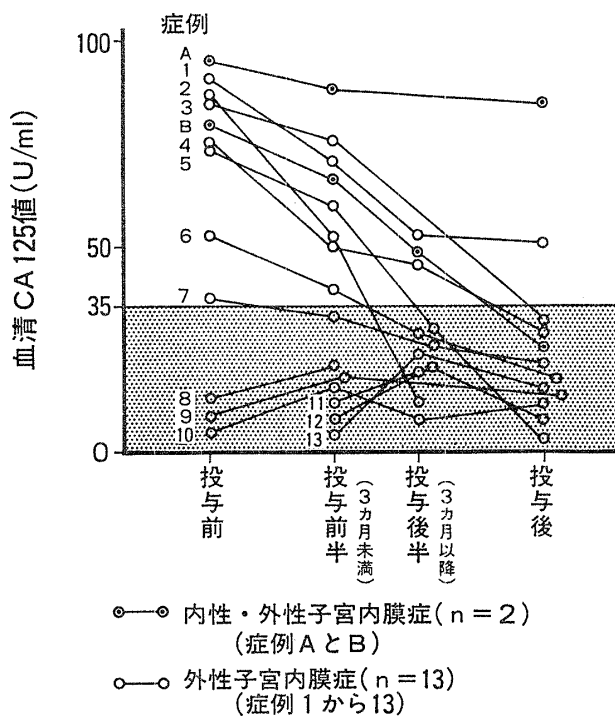


図4 子宮内膜症における保存療法(ボンゾール投与)時の血清 CA125値の推移

合は付属器摘出術あるいは腫瘍摘出術が主体となり、その他の症例は腹式子宮全摘出術を主体とした。子宮内膜症においては術後1週間で83%が正常域に回復した。術前血清 CA125値が705U/ml と非常に高値を示した子宮腺筋症の症例は、SLE による腎不全で透析を受けている症例であり、血清 CA125値の低下が比較的緩徐であるが、本症例を除くと術後2週間で全例が正常域に回復したことになる。一方、子宮筋腫においても術前高値を示したものは2週間で全例が正常域に低下した。

6. 外性子宮内膜症症例におけるボンゾール投与前後の血清 CA125値の変動 (図4)

外性子宮内膜症13例 (症例1 から13まで)、内性・外性合併子宮内膜症2例 (症例 A と B) につき、ボンゾール投与前後の血清 CA125値の変動を示した。いずれもボンゾール400mg/日内服を基準としており、投与3カ月未満、投与3カ月以降および投与終了の時点で採血した値を示してある。

投与終了後には症例1 と症例 A を除いてすべて CA125値が35U/ml 以下であり、86.7%が正常域に回復した。症例 A は38歳 G (2) P (1) Beecham III期の症例であり、下腹痛、月経痛等の

表3 ボンゾール投与前後の組織中CA125濃度*

	ボンゾール投与前	ボンゾール投与後
外性子宮内膜症	309.7±23.1 (n=20 検体)	48.3±10.6 (n=15 検体)
内性子宮内膜症	1,479.3±1,087.1 (n=25 検体)	264.5±148.0 (n=10 検体)

①: p<0.01

*単位: U/g 湿重量

自覚症状の著明な改善をみたにもかかわらずCA125値の低下は、緩徐であつた。症例5は30歳G(2)P(1) Beecham II期の症例であり、ボンゾール投与後CA125値はすみやかに低下し、チョコレート嚢胞の体積も縮小したにもかかわらず、内診時の下腹痛はあまり改善されなかつた。この2症例以外は臨床症状の改善とCA125値の低下はよく相関した。ボンゾール投与前より正常域にある症例8, 9, 10, 11, 12, 13の6症例はボンゾールを投与することにより、一過性に軽度の上昇を認めた後に再度低下する傾向を認めた。

7. ボンゾール投与前後の組織中CA125濃度の変化(表3)

ボンゾール投与後に手術を行つた外性子宮内膜症3症例(15検体)、内性子宮内膜症2症例(10検体)につき組織中CA125濃度を測定したところ、前者は48.3±10.6U/g湿重量、後者は264.5±148.0U/g湿重量であつた。同一症例ではないため投与前後の比較は困難であるが、ボンゾール投与前に比較して明らかに低下した(p<0.01)。

8. 子宮内膜症以外でCA125値が高値を示す良性疾患(表4)

表4の如く、月経期の末梢静脈血CA125値は36.8±13.2U/ml、妊娠初期(6~13週)の症例は

69.8±24.7U/ml、子宮外妊娠症例(7~11週)は102.4±40.1U/ml、産褥期は30.4±7.2U/ml、Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)の症例は1,380±560U/ml、腹膜炎の症例は2,540±1,100U/mlであり妊娠以外にもCA125値が高くなる疾患があることが判明した。一方、月経血中のCA125値は8,550±3,200U/ml、子宮外妊娠の腹腔内出血中のCA125値は154±51U/ml、産褥期の腹水中CA125値は148±23U/ml、OHSSの腹水中のCA125値は2,050±1,320U/ml、腹膜炎の腹水中のCA125値は3,940±520U/mlであり、月経血、OHSS、腹膜炎の腹水中のCA125値は極めて高値を示した。

考 案

CA125は、1981年にBast et al.⁵⁾が、卵巣漿液性嚢胞腺癌細胞培養株をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体であり、最近ではその有用性に関して⁶⁾はすでに出つくした感があり、漿液性嚢胞腺癌患者血清中CA125値は他に比較して特異性が高く検出されるとの報告が多い。一方、このoncodevelopmental antigenの一つであるCA125が、子宮内膜症で高値を示す⁴⁾との知見も相次いでいるため、子宮内膜症の診断・治療(手術および保存療法)における血清CA125値測定の有用性に関して検討した。

以前のわれわれの卵巣癌における血清CA125値測定の有用性に関する検討²⁾では、偽陽性としての子宮内膜症の存在が大きく、すなわち、子宮内膜症での血清CA125値の陽性率が高かつた。子宮内膜症21例の検討では、血清CA125値の平均値は107.1U/mlで陽性率は66.7%であつた。今回の子宮内膜症66症例の検討でも、血清CA125値の平

表4 子宮内膜症以外でCA125値が高値を示す良性疾患

末梢血	n	Mean±S.D.*		n	Mean±S.D.*
月経期	28	36.8±13.2	月経血	11	8,550±3,200
妊娠初期(6~13週)	16	69.8±24.7	腹腔内出血	3	154±51
子宮外妊娠(7~11週)	4	102.4±40.1	腹水	5	148±23
産褥期	15	30.4±7.2	腹水	2	2,050±1,320
OHSS	3	1,380±560	腹水	5	3,940±520
腹膜炎	7	2,540±1,100			

*単位: U/ml

均値は119.8U/mlで陽性率は78.8%と高値を示した。子宮内膜症のなかで、子宮腺筋症主体の場合とチョコレート嚢胞主体の場合に分類して検討すると、子宮腺筋症主体の場合の方が、血清CA125値の平均値および陽性率とも高い傾向を示した。しかも、子宮腺筋症の場合は、術前血清CA125値と摘出組織重量とは、相関係数 $r=0.803$ とよく相関したが、チョコレート嚢胞の場合は、全く相関が認められなかつた。これは、CA125の組織化学的検索によると、チョコレート嚢胞の場合は嚢胞を囲む上皮細胞とヘモジデリン陽性細胞にのみCA125の局在が認められることを考慮すると、嚢胞の重量とは相関しなくとも矛盾はなく、チョコレート嚢胞の容積が小さくとも、ダグラス窩などに癒着が強く広汎に異所性子宮内膜組織が認められる症例は、血清CA125値が高値を示すと考えられる。

そこで、CA125の起源を調べるために、摘出した組織に含まれるCA125濃度を測定した。子宮腺筋症の場合は子宮底部、子宮体部前壁、後壁、子宮頸部前壁、後壁の5カ所より組織を採取して組織中濃度を測定すると、 $1,479.3 \pm 1,087.1$ U/g湿重量と非常に分散が大きいのに対し、チョコレート嚢胞壁の場合は、 309.7 ± 23.1 U/g湿重量と分散が小さく、均一化されていた。これは、子宮腺筋症の場合は部位により異所性子宮内膜の量に差を認めるためと考えられるが、チョコレート嚢胞の場合は、どの部位も均一であるのは興味深い。

以上の基礎的検討に基づき、手術療法およびボンゾールによる保存療法における血清CA125値の推移を検討した。すなわち、手術療法であれば、術後2週間で全例が正常域に低下し、再上昇する症例は認められなかつた。一方、保存療法の場合はほとんどの症例で治療前血清CA125値が高値を示した症例は、自覚症状の改善とともに正常域に低下した。しかし、臨床症状が改善してもCA125値の低下しない症例Aや、逆にCA125値が低下しても臨床症状が改善しない症例5も存在することがある。また、保存療法開始前より正常域にある症例は、ボンゾール投与中、一過性に血清CA125値の上昇を認めた後に再度低下する傾

向を認めたが、現在症例を増やして検討中である。

ボンゾール投与後に手術をした症例において組織中CA125濃度を調べると、非投与例に比べて明らかに低値を示しており、保存療法でチョコレート嚢胞壁の上皮細胞の量的・質的減少があれば、血清CA125値が減少するはずであり、臨床的にcyst volumeとの相関が認められなくても矛盾はないと思われる。

また、子宮内膜症以外で血清CA125値が高値を示す疾患を検討したところ、月経期、妊娠初期、産褥期、OHSS、腹膜炎の各疾患が存在した。月経血CA125値は $8,550 \pm 3,200$ U/mlと高値を示しているため、月経期の上昇は月経血の逆流による可能性や月経血の腹腔内逆流による腹膜刺激の影響も考えられ、産褥期の上昇も分娩後の脱落膜成分の逆流の可能性がある。OHSSではLunenfeldの診断基準でIII~IV度の症例で異常高値を示すと報告され³⁾、その可能性として黄体の増大が関与していると指摘されている。腹膜炎の場合も急激な腹膜刺激がCA125上昇に関与しているように思われる。しかし、腹水の量とは必ずしも相関せず、炎症の強さと相関する可能性がある。

OHSSと腹膜炎に共通する現象として腹水の貯留があるが、この腹水中のCA125濃度を測定すると、それぞれ、2,050, 3,940U/mlと非常に高値となっており、腹膜に何らかの急激な刺激が加わると腹膜からCA125が産生される可能性がある。すなわち、子宮内膜と腹膜はもともと組織発生的に同じ体腔上皮に属しており、子宮内膜には生理的状态で分泌期後期内膜になるとCA125産生が誘導される。しかし、腹膜には生理的状态ではその能力がなく、腹膜炎等の急激な刺激が加わった時にCA125産生が誘導されるのかもしれない。換言すれば、炎症時のマクロファージの活性化やchemical mediatorの増加がCA125産生に関与している可能性がある。一方、子宮内膜症の発生病理に関してcollagenの成分の変化の重要性を示唆した報告⁴⁾もあり、以上の観点よりCA125とcollagenやその分解酵素であるcollagenaseを含めた酵素活性との関連に興味もたれる。

文 献

1. 早田 隆, 川島吉良, 堀内健太郎, 藤本大三郎 : 子宮内膜症(とくに腺筋症)におけるコラーゲン成分の分析. 医のあゆみ, 137: 639, 1986.
2. 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 : 婦人科領域悪性疾患における血清 CA125 値の測定意義. 産婦血液, 9: 1985.
3. 己斐澄子, 菅生元康, 南澤 豊, 矢野 哲, 藤井知行 : 産婦人科領域における血中 CA125 値測定の意義. 産婦の実際, 35: 527, 1986.
4. 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.
5. 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.
6. Kuzuya, K., Nozaki, M. and Chihara, T. : Elevation of CA125 as a circulating tumor marker for ovarian cancer. Acta Obst. Gynaec. Jpn., 38: 949, 1986.
7. Takahashi, K., Kijima, S., Yoshino, K., Shibukawa, T., Murao, F. and Kitao, M. : Differential diagnosis between uterine myoma and endometriosis using CA125 as a new tumor marker of ovarian carcinoma. Asia-Oceania. J. Obstet. Gynaecol., 12: 99, 1986.

(No. 6133 昭62・2・3 受付)