

子宮頸管粘液中の CA125, CEA, CA19-9含有量 — 一 月経周期および頸部炎症性疾患における検討 —

京都大学医学部婦人科学産科学教室

南部 吉彦 藤井 信吾 小西 郁生 野々垣比路史
小林 史典 佐川 典正 森 崇英

Analysis of the Levels of CA125, CEA and CA19-9 in the Cervical Mucus Samples Obtained at Various Phases of the Menstrual Cycle and with Inflammatory Diseases of the Uterine Cervix

Yoshihiko NANBU, Shingo FUJII, Ikuo KONISHI,
Hirofumi NONOGAKI, Fuminori KOBAYASHI, Norimasa SAGAWA
and Takahide MORI

Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

概要 子宮頸管腺上皮より腫瘍関連抗原である CA125 が分泌されているが、これが月経周期の変化や頸管の炎症性疾患の存在により影響を受けるか否かは明らかでない。したがって、今回は、とくに婦人科的異常を認めない月経周期各期の婦人および子宮頸部炎症性疾患を有する婦人の頸管粘液を採取し、その CA125 含有量を測定し検討した。これと同時に、他の腫瘍関連抗原 CEA (carcinoembryonic antigen), CA19-9 について、その頸管粘液中含有量も検討した。

婦人科的にとくに異常を認めない婦人 (45 例) の頸管粘液中 CA125 値は $102,200 \pm 8,600$ (M $\pm$ S.E.) U/ml であった。卵胞期の CA125 値 (25 例: $126,100 \pm 12,400$ U/ml) は、黄体期のそれ (11 例: $53,000 \pm 4,200$ U/ml) に比し有意に高値を示した。一方、頸管粘液中 CEA 値は $3,400 \pm 550$ ng/ml, CA19-9 値は $3,470 \pm 500$ U/ml で、いずれも月経周期による差異を認めなかった。

頸管ポリープを有する婦人 (15 例) の頸管粘液中 CA125 値は、健常婦人に比し有意差を認めなかったが、萎縮性膀胱炎の婦人 (12 例) のそれは有意に低値を示し、一方、頸管粘液中 CEA, CA19-9 値は頸管ポリープおよび膀胱炎の婦人いずれも健常婦人に比し有意に高値を示した。さらに頸管ポリープの 3 症例および萎縮性膀胱炎の 6 症例において、ポリープ切除前後および estriol 腔坐薬投与前後の頸管粘液中 CA125, CEA, CA19-9 値を測定したところ、いずれもそれぞれの治療後に CEA 値または CA19-9 値の低下が認められた。

すなわち、通常の頸管粘液中には腫瘍関連抗原 CA125 を含む糖蛋白が多量に分泌されており、その頸管粘液中含有量は卵胞期に高値となることが判明し、その産生・分泌が性ステロイドの影響を受けている可能性が示唆された。また、頸管ポリープや膀胱炎を有する婦人では、頸管粘液中の CEA, CA19-9 値が上昇していることが多く、これはそれぞれの治療により低下しうることが明らかとなった。

Synopsis Recently, normal cervical glandular cells have been reported to synthesize and secrete CA125 as a common constituent of normal cervical mucus. However, the levels of CA125 in the cervical mucus samples during the menstrual cycle and with cervical inflammatory diseases have not been determined. Therefore, we measured CA125 in cervical mucus samples in various phases of the menstrual cycle and in patients with cervical polyp or vaginitis. In addition to CA125, CEA and CA19-9 were also examined in the same samples.

CA125 levels in the mucus samples of women (45 cases) without any gynecologic disorders (control) were $102,200 \pm 8,600$ (M $\pm$ S.E.) U/ml. Significantly higher levels were noted in the samples obtained in the follicular phase than in the luteal phase. CA125 levels in the mucus with atrophic vaginitis (12 cases) were significantly lower than those of controls.

CEA and CA19-9 levels in the control samples were $3,400 \pm 550$ ng/ml and $3,470 \pm 500$ U/ml, respectively,

and both of these showed no significant difference between the follicular and luteal phases. However, both CEA and CA19-9 levels in the cervical mucus with cervical polyps (15 cases) or vaginitis were much higher than in the controls.

Accordingly, the present study revealed that CA125 in the cervical mucus fluctuates during the menstrual cycle, probably under the influence of ovarian sex steroids. In addition, CEA and CA19-9 in the cervical mucus samples obtained from women without any gynecologic disorders showed low levels, but those with inflammatory diseases were high, and this suggested that inflammatory diseases in the cervix and/or vagina may affect the constituent of the tumor-associated carbohydrate antigens in the cervical mucus.

Key words: Cervical mucus • CA125 • CA19-9 • CEA • Menstrual cycle

緒 言

子宮頸管腺上皮より分泌される頸管粘液には種々の糖蛋白が含まれ、妊孕現象や感染防御などにおいて重要な役割を果たしていると考えられている^{9)~11)}。最近、この頸管粘液中に腫瘍関連抗原であるCA125が多量に含まれていることが報告されたが⁵⁾、その生物学的意義は不明である。CA125はBast et al.⁴⁾がヒトの漿液性嚢胞腺癌由来細胞に対して作成したモノクローナル抗体OC125によつて認識される抗原であり、婦人科領域の悪性腫瘍、とくに非ムチン性上皮性卵巢癌のきわめて有用なマーカーである^{2)~4)}。ところがその後、CA125は上皮性卵巢癌のみならず、胎生期の体腔上皮、ミューラー氏管上皮、およびそれに由来する上皮にその免疫組織学的局在が証明され、CA125は基本的にミューラー氏管上皮に深く関連した抗原であると考えられるに至っている^{1)5)~8)}。

したがつて、頸管粘液中に含まれているCA125は、ミューラー氏管上皮の一員である頸管腺上皮がCA125として認識される糖蛋白を分泌し、これが頸管粘液中に検出されるものと考えられるが、その産生機序あるいはその生物学的意義については明らかではない。

ところで、CA125が多量に含まれる頸管粘液はその量や性状が月経周期や頸管における炎症性疾患の有無により著しく変化する^{9)~11)}。また、頸管上皮細胞質内ムチンの組織化学的な性状も月経周期により変化することが報告されている¹²⁾。さらに、頸管粘液の採取は簡単に行うことができる。したがつて、頸管腺上皮におけるCA125の産生機序や生物学的意義の解明の糸口を得る目的で、頸管粘液中のCA125を検討することには意義があるものとする。そこで今回は、子宮頸部にとくに異

常を認めない性成熟期婦人の月経周期各期および閉経後の婦人より採取した頸管粘液について、また頸管の炎症性疾患を有する婦人からの頸管粘液について、そのCA125値を比較検討した。また、われわれは頸管粘液中のCA125値とともに他の腫瘍関連糖蛋白であるCEA (carcinoembryonic antigen)、CA19-9値の同時測定による比較検討が頸部腺癌の補助診断法として有用であることを報告してきたが¹⁾⁶⁾、今回の検討でもCA125と同時に、これら腫瘍関連糖蛋白抗原の頸管粘液中含有量についてもそれぞれ検討した。

材料および方法

対象は、昭和61年7月より昭和62年4月までに京都大学医学部附属病院婦人科外来を受診した患者のうち、内診、細胞診、組織診にて明らかな悪性の腫瘍性病変を認めなかつた婦人115例であり、その内訳は、とくに婦人科的異常を認めない婦人(健常対照群)45例、内診および超音波診断にて子宮筋腫を認めた婦人43例、頸管ポリープを有する婦人15例、腔炎を認める婦人12例である。健常群婦人の年齢分布は19歳から58歳(平均39.5歳)であり、このうち、年齢50歳未満で整順な月経周期を有するものが36例で、うち卵胞期25例、黄体期11例であり、年齢50歳以上の症例は9例であつた。担筋腫婦人43例の年齢分布は30歳から53歳(平均43.9歳)であり、うち30例は単純子宮全摘除術を行ない術後標本にて組織学的に子宮筋腫が確認されとともに、子宮頸部には特記すべき所見は認められなかつた。頸管ポリープの15例は26歳から85歳(平均45.6歳)で、切除標本の組織学的診断にて、慢性頸管炎を伴う頸管ポリープであることが確認され、また、腔炎の12例は50歳から74歳(平均60.3歳)であり、いずれも臨床的に萎縮性腔炎

と診断された。

各々の患者の子宮頸管より1ml ツベルクリン注射筒を用いて頸管粘液を0.1ml 採取し、生理食塩水2ml に希釈し、1 分間 Branson sonifier にて超音波破碎を行なった後、2,000g にて10分間遠沈し、上清を -20°C にて保存した。各試料中の CA125, CA19-9含有量は CIS 社の radiometric assay kit を用いて、CEA 含有量は CIS 社の radioimmunoassay kit を用いて測定した。なお頸管粘液中の CA125値は血中含有量に比しきわめて高値をとるため、標準希釈血清にて1,000倍まで希釈し測定を行なったが、基礎的検討により頸管粘液中の CA125値が希釈倍数と平行することを確認した。CEA, CA19-9値についても高値を示すものについては10倍に希釈して測定した。各群の測定結果の統計処理には Wilcoxon 法を用いた。

また、膣炎を認めた婦人のうち6 例については診断時に頸管粘液を採取し、estriol 製剤膣坐薬を2 週間投与した後、頸管粘液を再度採取して治療前後の頸管粘液中の CA125, CEA, CA19-9値を比較検討した。同様に頸管ポリープを認めた症例のうち3 例についてもポリープ切除前に頸管粘液を採取し、切除後2 週間後に再度採取して切除前後の頸管粘液中の CA125, CEA, CA19-9値を比較検討した。

成 績

とくに婦人科的疾患を認めない婦人における頸管粘液中の CA125値は、図1 のように、34,000U/ml から320,000U/ml に分布し平均 $102,200 \pm 8,600\text{U/ml}$ (Mean $\pm$ S.E.) であった。これを、50 歳未満の卵胞期25例、黄体期11例、50歳以上9 例の3 群に分けて検討してみると、図2 に示すように頸管粘液中の CA125値は卵胞期群が平均 $126,100 \pm 12,400\text{U/ml}$ 、黄体期群が平均 $53,000 \pm 4,200\text{U/ml}$ 、50歳以上群が平均 $90,900 \pm 9,100\text{U/ml}$ であり、卵胞期群が黄体期群に比し有意に高値を示し($p < 0.005$)、また50歳以上群も黄体期群に比し有意に高値であったが($p < 0.005$)、卵胞期群と50歳以上群の間には有意差を認めなかつた。一方頸管粘液中の CEA, CA19-9値については、CEA

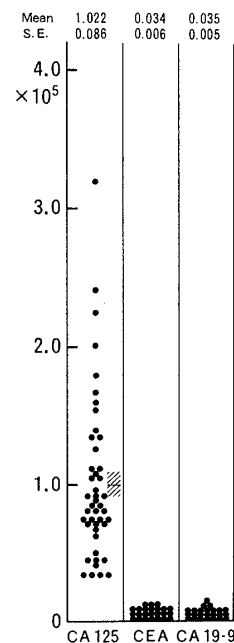


図1 とくに婦人科的疾患を認めない婦人における頸管粘液中 CA125, CEA, CA19-9含有量(CA125, CA19-9: U/ml, CEA: ng/ml, 図の斜線域は Mean と S.E.を示す)

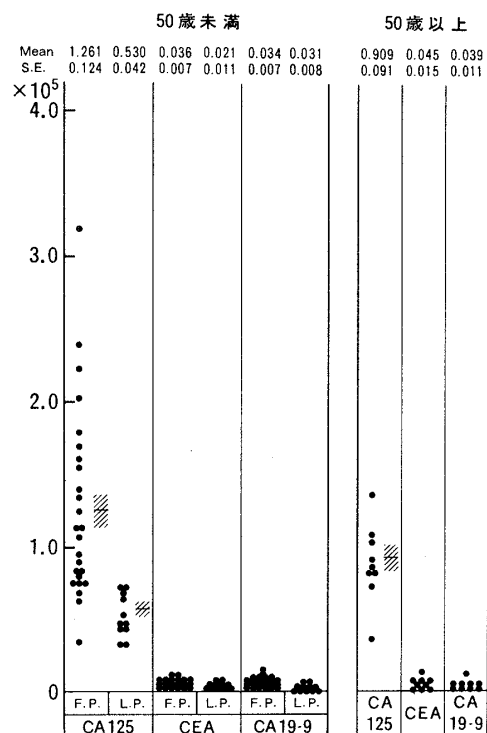


図2 とくに婦人科的疾患を認めない婦人における頸管粘液中 CA125, CEA, CA19-9含有量の月経周期による変動 (CA125, CA19-9: U/ml, CEA: ng/ml, 図の斜線域は Mean と S.E.を示す, F.P.: 卵胞期, L.P.: 黄体期)

値は最大値14,800ng/ml, 最小値100ng/ml 未満, 平均 $3,400 \pm 550$ ng/ml であり, CA19-9値は最大値16,480U/ml, 最小値100U/ml 未満, 平均 $3,470 \pm 500$ U/ml であり, CEA, CA19-9値ともに卵胞期群, 黄体期群, 50歳以上群の3群間に有意差を認めなかつた。

担筋腫婦人の頸管粘液中CA125値を検討すると, 図3のように, とくに婦人科的異常を認めない対照群の婦人とはほぼ同様なパターンを示し, CA125値は最大値400,000U/ml, 最小値2,000U/ml, 平均 $131,800 \pm 13,700$ U/ml であるのに対し, CEA 値は平均 $4,440 \pm 680$ ng/ml, CA19-9値は平均 $6,140 \pm 740$ ng/ml であつた。これを対照群の頸管粘液中CA125, CA19-9, CEA 値と比較すると, CA125値では担筋腫婦人の方が対照群よりもやや高い傾向を示し($p < 0.05$), CA19-9値は有意に高値を示したが($p < 0.005$), CEA 値においては両者間に有意差は認められなかつた。

頸管ポリープおよび腔炎を有する婦人における頸管粘液中のCA125, CEA, CA19-9値は図3のようであり, これを対照群と比較すると, 頸管粘液

中CA125値は, 頸管ポリープ群が $115,300 \pm 19,600$ U/ml と対照群に比し有意差を認めなかつたが, 腔炎群では最大値144,000U/ml, 最小値18,000U/ml, 平均 $56,900 \pm 11,500$ U/ml と対照群に比し有意に低値を示した($p < 0.005$)。また, CEA 値は頸管ポリープ群では平均 $14,600 \pm 2,900$ ng/ml, 腔炎群で平均 $27,500 \pm 6,420$ ng/ml と対照群に比しいずれも有意に高値を示し($p < 0.005$), さらにCA19-9値も頸管ポリープ群で平均 $9,560 \pm 2,110$ U/ml, 腔炎群で $23,240 \pm 7,090$ U/ml といずれも対照群に比し有意に高値を示した($p < 0.005$)。また, 腔炎の婦人が, 全例50歳以上であつたため, 対照群のうちの50歳以上群と比較してみると, CA125値は腔炎群において有意に低値を示し($p < 0.01$), CEA 値は有意に高値を示し($p < 0.005$), CA19-9値は高値を示す傾向が認められた($p < 0.05$)。

腔炎を呈した婦人のうち6例において, estriol 製剤腔坐薬を2週間投与し治療を行なつたところ, 図4で示すように, 投与前頸管粘液中の

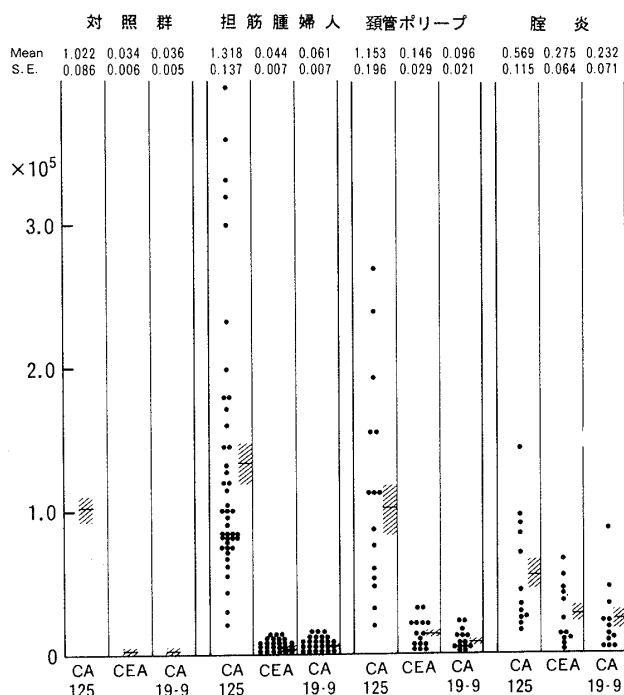


図3 担筋腫婦人, 頸管ポリープ, 腔炎の婦人における頸管粘液中CA125, CEA, CA19-9含有量(CA125, CA19-9: U/ml, CEA: ng/ml, 図の斜線域はMeanとS.E.を示す)

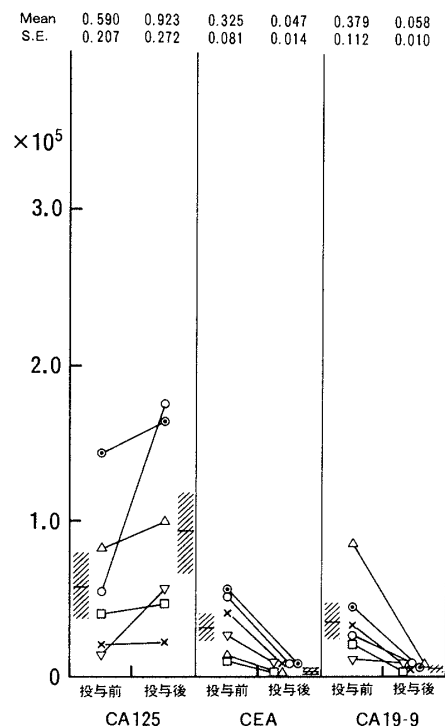


図4 腔炎の婦人に対するEstriol製剤腔坐薬投与前後の頸管粘液中のCA125, CEA, CA19-9含有量(CA125, CA19-9: U/ml, CEA: ng/ml, 図の斜線域はMeanとS.E.を示す)

CA125値が平均 $59,000 \pm 20,700$ U/ml, CEA値 $32,500 \pm 8,100$ ng/ml, CA19-9値 $37,900 \pm 11,200$ U/mlであつたものが、投与後、CA125値は平均 $92,300 \pm 27,200$ U/mlと有意差を認めないものの、そのほとんどで上昇傾向を認め、一方、CEA値は平均 $4,700 \pm 1,400$ ng/ml, CA19-9値が平均 $5,800 \pm 1,000$ U/mlと投与前に比し有意な低下を示した($p < 0.005$)。また、頸管ポリープを切除した症例3例について切除前後の頸管粘液中のCA125, CEA, CA19-9値を検討したところ、CA125値は切除前後ではほとんど変化なく、3症例のうち2症例においてCEA値が切除前 $1,760$ ng/ml, および $1,040$ ng/mlであつたものが切除後 650 ng/ml, 250 ng/mlに各々低下し、他の1症例についてはCA19-9値が切除前 700 U/ml, 切除後 340 U/mlと低下した。

考 案

婦人科領域において有用な腫瘍マーカーであるCA125は最近の免疫組織学的な検討により、胎生期のミュラー氏管上皮およびそれに由来する卵管上皮、子宮内膜上皮、頸管上皮に共通する抗原と考えられてきている⁷⁾。最近 de Bruijn et al.⁵⁾により頸管粘液中にCA125が含まれていることが報告されたが、今回のわれわれの検討でも、とくに婦人科的異常を認めない婦人の頸管粘液中にはCA125が平均 $102,200 \pm 8,600$ U/mlときわめて多量に存在することが確認され、またわれわれが免疫組織学的に検討した結果でもCA125が通常の頸管円柱上皮細胞の腺腔面および分泌物に強陽性に染色されることから⁸⁾、頸管腺上皮細胞からCA125が頸管粘液中に分泌されているものと考えられる⁷⁾⁸⁾。

ところが今回、とくに婦人科的異常を認めない性成熟期の婦人において月経周期による頸管粘液CA125値の差異を検討したところ、卵胞期群は黄体期群よりも有意に高値を示すという月経周期による変動が明らかとなつた。また、担筋腫婦人群においては頸管粘液CA125値が対照群よりも高い傾向を示すこと、さらに萎縮性腔炎群では有意に低値を示し、estriol製剤腔坐薬による治療によつて、頸管粘液CA125値が上昇する傾向が

認められた。これらの結果を総合すると、頸管液中へのCA125の分泌は性ステロイド、とくにエストロゲンの影響を強く受けている可能性が示唆される。

一方、CA125とは異なる腫瘍関連糖蛋白抗原と考えられるCEAやCA19-9の頸管粘液中含有量は、対照群の婦人において、各々、平均 $3,400 \pm 550$ ng/ml, $3,470 \pm 500$ U/mlであつたが、これは、われわれがすでに報告したように⁹⁾、頸部腺癌患者における頸管粘液中のCEA, CA19-9値が、各々、平均 $165,400 \pm 77,000$ ng/ml, $116,400 \pm 60,900$ U/mlであつたことと比較するときわめて低値であると考えられた。この結果は、免疫組織学的にも通常の頸管腺上皮はCEA, CA19-9染色でともにほとんど陰性であり、一方頸部腺癌組織では高率にCEA, CA19-9が発現すること⁸⁾とよく相関しているものと考えられる。

今回の検討において、頸管粘液中のCEA, CA19-9値は、頸管ポリープおよび腔炎を有する婦人では、対照群に比し有意に高値を示すことが明らかとなつた。われわれの免疫組織学的検討では慢性炎症を伴つた頸管組織において、その分泌物がCEAやCA19-9陽性に染色されることがあり、またreserve cellや子宮腔部の扁平上皮細胞もときにCEA陽性となることが観察されている。したがつて頸部に炎症性疾患が存在する場合に、頸管粘液として採取した材料の中にはこれらの細胞からのものが混在していることが考えられ、これが頸管粘液中のCEA, CA19-9値を高値とする原因とも考えられる。実際、頸管ポリープを切除したものでは、切除後CEA, CA19-9値は低下し、また萎縮性腔炎では、腔坐薬を用いた治療により頸管粘液中のCEA, CA19-9値がともに低下することが観察された。

すなわち今回の検討により頸管粘液中のCA125値が月経周期により異なること、estriol製剤投与により変動すること、また頸管粘液CEA, CA19-9値は頸管ポリープや炎症性疾患の際にも高値を示し、治療により低下することが明らかになつた。このことから、頸部腺癌の補助診断法に有用であると考えられる頸管粘液中の

CA125, CEA, CA19-9値の測定とその判定¹⁾⁶⁾においては、患者の月経周期や炎症性疾患などの存在の有無を考慮する必要があると考えられる。また、頸管粘液中へ常に分泌されていると考えられるCA125については、今回の検討で示唆されたCA125分泌と性ステロイドホルモンとの関係を今後さらに検討する必要があると考えられた。

文 献

1. 藤井信吾, 小西郁生, 南部吉彦, 佐川典正, 野々垣比路史, 森 崇英: 頸管粘液中のCA125, CA19-9, CEA 値による子宮頸部腺癌の補助診断法. 日産婦誌, 39: 2193, 1987.
2. 小西郁生, 藤井信吾, 森 崇英, 阪原晴海, 遠藤啓吾, 鳥塚莞爾: 卵巣 Common "Epithelial" Tumors 患者における血清 CA125 の腫瘍マーカーとしての意義. 産婦治療, 51: 895, 1985.
3. 小西郁生, 藤井信吾, 岡村 均, 森 崇英, 阪原晴海, 遠藤啓吾, 鳥塚莞爾, 鈴木 瞭: 卵巣腫瘍患者における血清 CA125, CEA, AFP, LDH 及び LDH isoenzyme の検討—とくに腫瘍組織型と各腫瘍マーカーの相関について—. 日産婦誌, 38: 827, 1986.
4. Bast, R.C., Klug, T.L., Schaetzl, E., Lavin, P., Niloff, J.M., Greber, T.F., Zurawski, V.R. and Knapp, R.C.: Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA125, CA19-9, and carcinoembryonic antigen. Am. J. Obstet. Gynecol., 149: 553, 1984.
5. de Bruijn, H., Calkoen-Carpy, T., Jager, S., Duk, J., Aolders, J. and Fleuren, G.: The tumor maker CA125 is a common constituent of normal cervical mucus. Am. J. Obstet. Gynecol., 154: 1088, 1986.
6. Fujii, S., Konishi, I., Nanbu, Y., Nonogaki, H., Kobayashi, F., Sagawa, M., Mori, T. and Endo, K.: Analysis of the levels of CA125, CEA, and CA19-9 in the cervical mucus for a detection of cervical adenocarcinoma. Cancer, 1988. (in press)
7. Kabawat, S.E., Bast, R.C., Bhan, A.K., Weich, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B.: Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. Int. J. Gynecol. Pathol., 2: 275, 1983.
8. Nanbu, Y., Fujii, S., Konishi, I. and Mori, T.: Immunohistochemical localizations of CA125, CEA and CA19-9 in normal and neoplastic cervical glands. Acta Obst. Gynaec. Jpn., 39: 1487, 1987.
9. Rebar, R.W.: Practical evaluation of hormonal status. In Reproductive Endocrinology, 2nd, ed. (eds. S.S.C. Yen and R.B. Jaffe), 683. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
10. Speroff, L., Glass, R.H. and Kase, N.G.: Investigation of the infertile couple. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 3rd. ed., 467. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983.
11. Tsibris, J.C.M.: Cervical mucus. In Gynecologic Endocrinology, 4th. ed. (eds. J.J. Gold and J.B. Josimovich), 175. Plenum Publishing Co., New York, 1987.
12. Wakefield, E.A. and Wells, M.: Histochemical study of endocervical glycoproteins throughout the normal menstrual cycle and adjacent to cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Pathol., 4: 230, 1985.

(No. 6394 昭63・7・5 受付)