

腹水中 CA125抗原の由来および血中への 移行動態に関する基礎的・臨床的検討

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

小 林 浩

Fundamental and Clinical Study on Source of CA 125 Antigen in Cul-de-sac Fluid and Translation into Systemic Circulation

Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,

Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

(Director : Prof. Yoshiro Kawashima)

概要 子宮内膜症および子宮筋腫患者腹水中の CA125濃度を比較し、子宮内膜組織由来 CA125抗原の腹水中濃度に及ぼす影響を検討するとともに家兎を用い腹水中 CA125抗原の末梢血中への移行動態を調べた。

1. 子宮筋腫および子宮内膜症患者の腹水中 CA125濃度は両者とも有意差を認めないが、月経期にやや高値を示した。
2. 子宮および卵巣を摘出された患者の腹水中にも高濃度の CA125抗原が検出された。
3. 子宮腺筋症患者では摘出子宮重量と腹水中 CA125濃度は $r=0.321$ と相関は認められなかった。
4. 子宮内膜症の保存療法中の血中、腹水中 CA125濃度の変化を経時的に測定すると、ダナゾール投与中は血中、腹水中濃度は漸減するが、投与終了後は約 2 カ月で腹水中濃度は投与前値に上昇し、血中濃度の推移と解離した。
5. 卵巣癌患者で腹膜播種の有無による腹水中および血中 CA125濃度を比較すると、腹膜播種を認めた症例ほど腹水中および血中濃度は高値を示した。
6. 家兎腹膜を CH_3COOH により人為的に chemical peritonitis を作成し、血中への CA125の移行動態を調べると、腹膜の組織破壊が高度になるにつれて血中への移行は不良となり、腹膜炎の程度と腹膜より血中への移行率には反比例の関係が得られた。

以上より、子宮内膜組織由来 CA125は子宮腺筋症の場合は血中へは比較的鋭敏に反映し高 CA125血症を呈しやすいが、腹水中 CA125濃度にはほとんど影響を与えず、正所子宮内膜の存在が腹水中濃度に若干関与しているものの、子宮内膜以外、例えば、正常腹膜等にも腹水中 CA125の由来を求める必要がある。また、腹膜の生理的機能の破綻が peritoneal clearance の低下を介して腹水中濃度の上昇をきたすものと考えられる。

Synopsis CA125 levels in cul-de-sac fluid were measured in patients with endometriosis and patients with myoma uteri in order to investigate the participation of CA125 of endometrial tissue origin in peritoneal fluid levels. The translation of peritoneal fluid CA125 into the systemic circulation was also examined in an experiment on rabbits.

1. The CA125 concentrations in peritoneal fluid in patients with endometriosis and those with myoma uteri were similar.
2. High concentrations of CA125 in peritoneal fluid were also observed in patients who had undergone hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy.
3. There is little correlation between the extracted tissue weight and CA125 concentrations in cul-de-sac fluid in patients with adenomyosis.
4. In patients with endometriosis, although CA125 concentrations in peritoneal fluid decreased transiently during conservative hormonal treatment, an increase in CA125 concentrations in peritoneal fluid was

observed again after treatment.

5. CA125 concentrations in serum and in peritoneal fluid in ovarian cancer patients with peritonitis carcinomatosa were significantly higher than those without peritonitis carcinomatosa.

6. The experiment on rabbits indicates that the translation rate of CA125 antigen and the degree of chemical peritonitis treated with CH_3COOH are in inverse proportion.

Consequently, CA125 antigen in peritoneal fluid seems to be derived from others such sources as the peritoneum in addition to endometrial tissues.

Key words: CA125 • Endometriosis • Ovarian cancer • Peritoneum • Peritonitis

緒 言

卵巣癌における血清腫瘍マーカーとしてのCA125の有用性はすでに確立され、非ムチン性卵巣癌の80%以上に陽性を認め、経過観察における非常にすぐれた腫瘍マーカーであり、現在までCA125を凌駕するものはない⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。一方、この腫瘍関連抗原は卵巣癌のみならず子宮内膜症の診断、手術およびホルモン療法の客観的パラメータとしても利用可能であると報告されている²⁾⁶⁾¹⁵⁾。そこで、各種疾患における高CA125血症の原因を調べるため生体内におけるCA125の局在を検討したところ、子宮内膜症患者腹水のみならず、子宮筋腫患者腹水中にも高濃度のCA125が存在することが判明した³⁾。しかし、腹水中CA125濃度は必ずしも血中濃度を反映せず、両者が相関するとは限らないためCA125の動態に関し不明な点が存在する。さらに、子宮内膜症患者と子宮筋腫患者の腹水中濃度には有意差を認めないとする報告³⁾¹²⁾¹⁶⁾と、前者が有意に高かったという報告⁷⁾があり意見の一致をみていない。また、良性疾患と悪性疾患とでは腹水中と血中濃度の分布が異なり、とくに癌性腹膜炎等の腹膜の非生理的状态が加味されると、ますます複雑になってくる¹⁾。

そこでわれわれは、卵巣癌患者の腹水中濃度が癌性腹膜炎の程度により変化することに着目し、腹膜の生体膜としての機能の失調が血中CA125濃度に影響するのではないかと考え、家兎を用いた実験を行い腹膜からのCA125の移行動態を検討した。さらに、臨床データを加味して腹水中CA125の由来について考察した。

実験材料および方法

1. 子宮筋腫および子宮内膜症患者の腹水中CA125濃度

術中に採取した腹水を用いその月経周期を月経

期、増殖期、分泌期の3群に分類して両疾患の腹水中CA125濃度を測定した。

子宮筋腫患者27例から採取した腹水を月経期、増殖期、分泌期に分類すると、それぞれ、4、11、および12例であつた。一方、子宮内膜症患者34例ではそれぞれ8例(内性4例、外性4例)、16例(内性10例、外性6例)、および10例(内性6例、外性4例)であつた。

2. 子宮内膜組織の存在の有無が腹水中CA125濃度に影響を及ぼすかどうか検討するため、過去に子宮筋腫のため膣上部切断術を施行された3症例(42、45、および46歳)につきダグラス窩穿刺を行い少量の腹水を得、CA125濃度を測定した。最初の1症例は両側付属器が温存されていたが、その他の2症例は両側付属器が摘出されていた。

3. 外性子宮内膜症を合併しない子宮腺筋症12例について、単純子宮全摘出術による摘出重量とその時に採取した腹水のCA125濃度を測定し、両者の相関を求めた。

4. 子宮内膜症(とくに外性子宮内膜症)の保存療法中に血中、腹水中CA125濃度を連続的に測定し得た4症例につきその両者を比較した。これらの症例はいずれも治療前血中CA125値が非常に高い症例である。保存療法としてダナゾール1日400mg内服を4～5カ月間続けた。腹水はダグラス窩穿刺により得られ、合計18回施行したうち14回に腹水の採取が可能であつた。ダグラス窩穿刺を行うにあたってはすべての症例から同意を得て実施した。

5. 開腹時に腹膜播種を認めなかつた卵巣癌患者13例と腹膜播種を認めた26例について腹水中および血中CA125濃度を測定し、腹膜播種の有無による腹水中および血中CA125濃度の相違を比較した。これらの症例はいずれも卵巣癌Ⅲ期であり、

前者は原発巣のみに主腫瘍が存在し, 腹膜および大網には数個の転移小腫瘍しか存在しない症例であり, 後者は腹膜に著明な腹膜播種を伴った症例である。

6. 腹水中 CA125 抗原の血中への移行を検討するため, 家兎の腹腔内に部分精製した CA125 を注入し血中移行動態を調べた。CA125 の精製方法¹¹⁾ は卵巣癌患者腹水 2,000ml (腹水中 CA125 濃度は 2,150U/ml) を材料とし, 50% 硫酸沈殿物を 48 時間透析, 凍結乾燥し, 20mM PBS で平衡化した Sepharose CL-4B カラムにて各 fraction 7ml ずつ集めた。その結果, void volume に得られた高 CA125 fraction (35ml) を 24 時間透析し凍結乾燥を行いサンプルとして使用した。部分精製 CA125 6,000U に相当するパウダーを使用しこれを 50ml の生理的食塩水に溶解して家兎の腹腔内に bolus に注入した。

日本白色種成熟雄家兎 (平均 4.0kg) をネブタール麻酔下に小開腹し, 腹腔内にアトム栄養チューブを挿入し腹壁に固定した。その 24 時間後に以下の 4 群に分類し検討した。コントロール群 (n=3) として生理的食塩水 20ml 注入群, A 群 (n=3) として 0.01mol CH₃COOH 20ml 注入群, B 群 (n=3) として 0.1mol CH₃COOH 20ml 注入群, C 群 (n=3) として 1.0mol CH₃COOH 20ml 注入群の 4 群である。さらに, その 2 時間後に部分精製 CA125 50ml を家兎腹腔内に bolus に注入し, 各群とも一定の時間ごと (0, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 時間) に耳静脈より 2.0ml ずつ採血し血中 CA125 濃度を測定した。

7. 血中および腹水中 CA125 濃度はセントコア社製 CA125 RIA キットを用い測定した。すべての検体は 1,000×g, 15 分遠心し, その上清を凍結保存した。

8. 統計処理は t 検定を用いて有意差検定を行った。

結 果

1. 子宮筋腫, 子宮内膜症患者の術中に採取した腹水をその採取時期により, 月経期, 増殖期, 分泌期に分類し腹水中 CA125 濃度を測定した。図 1 に示すごとく, 両者とも月経期にやや高値を示す

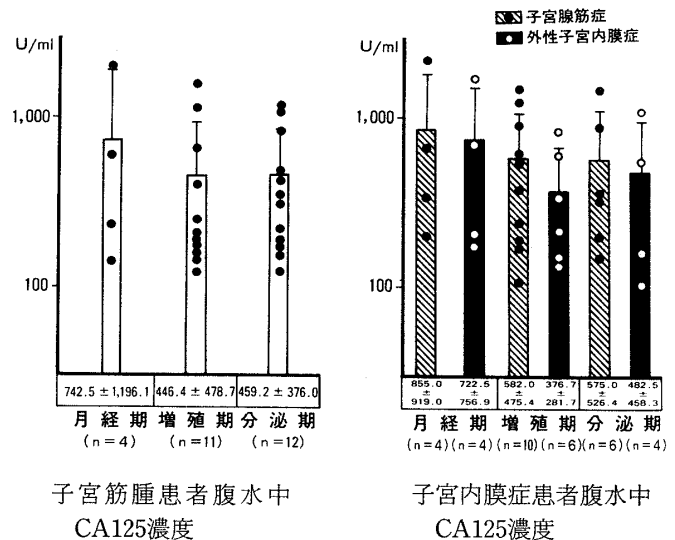


図 1

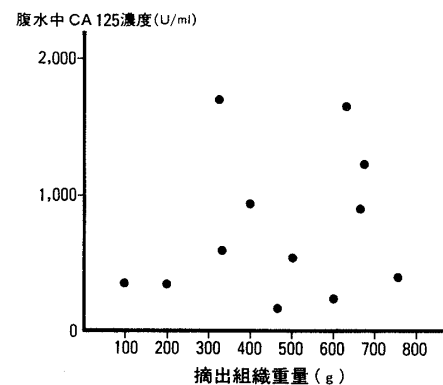
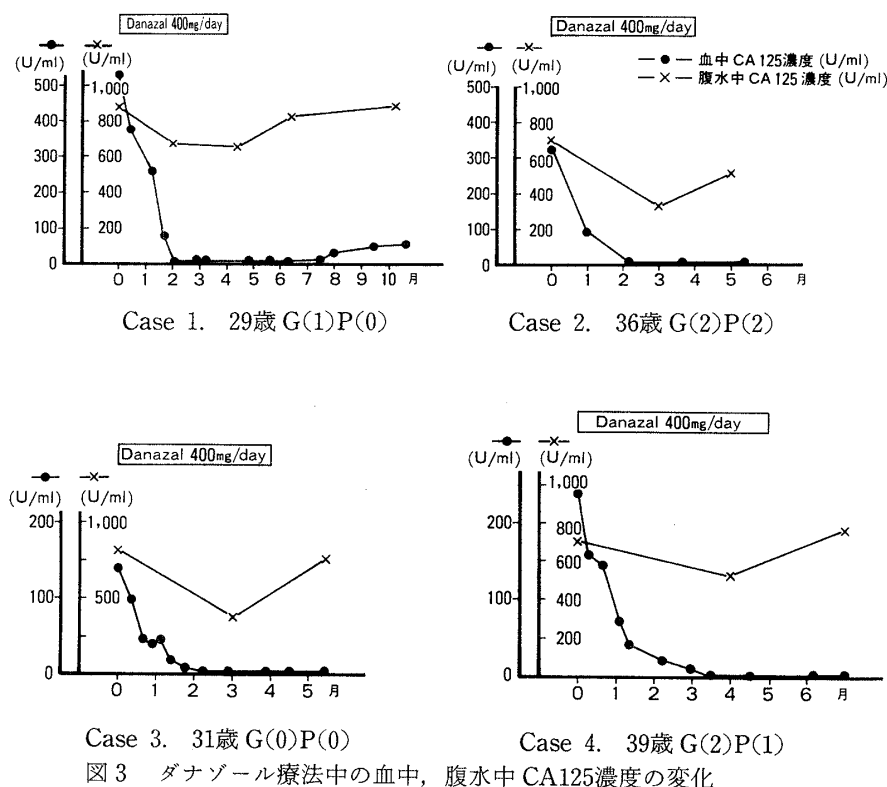


図 2 子宮筋腫摘出組織重量と腹水中 CA125 濃度の関係

ものの血中濃度とは異なり子宮筋腫と子宮内膜症でその腹水中濃度に変化を認めなかつた。しかし, 子宮内膜症を外性子宮内膜症と子宮腺筋症に分けて検討すると子宮腺筋症の腹水中濃度は外性子宮内膜症よりやや高値を示す傾向はあるが, 有意差は認められなかつた。

2. 過去に子宮筋腫のため腔上部切断術を施行された 3 症例の腹水中 CA125 濃度は 256, 560, および 358U/ml (平均 391U/ml) であり, 子宮筋腫患者症例よりやや低下傾向を認めるが, 子宮, 卵巣の存在の有無のみが必ずしも腹水中 CA125 濃度を反映するとは限らず, 子宮内膜組織が全くない症例でも腹水中に CA125 抗原は十分観察された。

3. 外性子宮内膜症を合併しない子宮腺筋症の



みの症例を対象に全摘出後の摘出重量と腹水中CA125濃度を測定したところ、両者は $r=0.321$ と相関は認められなかった(図2)。

4. 子宮内膜症(とくに外性子宮内膜症)の保存療法中の血中、腹水中CA125濃度の変化を経時的に測定し得た4症例についてその経過を示した(図3)。ダナゾール投与後3カ月以内に血中CA125濃度は全例正常値に復したが、腹水中濃度はダナゾール投与中にやや低下傾向を認めるものの投与終了後は約2カ月で投与前値に復し、血中濃度の推移とは明らかに解離した。

5. 腹膜播種の有無による卵巢癌患者腹水中および血中CA125濃度を測定した(図4)。

未治療卵巢癌患者で開腹時に腹膜播種を認めなかった卵巢癌患者13例の腹水中および血中CA125濃度の平均値±標準偏差はそれぞれ、 $7,569.2 \pm 5,651.6$ 、および 434.6 ± 405.4 U/mlであつた。一方、腹膜播種を認めた卵巢癌患者26例の腹水中および血中濃度はそれぞれ、 $8,007.6 \pm 5,923.0$ 、および 931.7 ± 852.7 U/mlであつた。すなわち、腹水中($p<0.05$)および血中濃度($p<0.02$)は腹膜播種を認めた症例で有意に高値を示

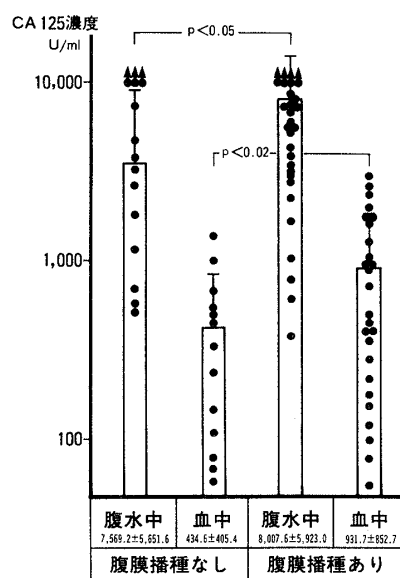


図4 卵巢癌患者腹水および血中CA125濃度

した。

6. 家兎腹腔内CA125注入後の血中CA125濃度の変化を図5に示す。

AおよびB群では家兎腹腔内に CH_3COOH を注入しても肉眼的に腹膜に異常を認めなかったが、C群では CH_3COOH 注入後より腹膜および腸

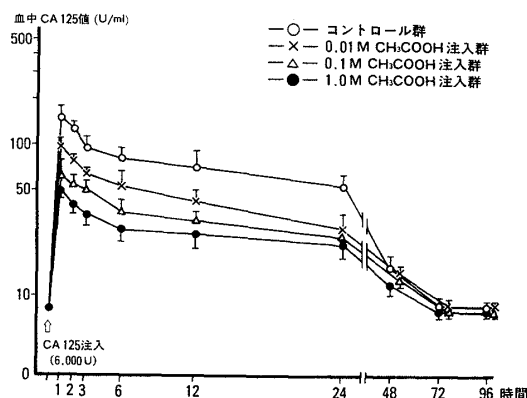


図5 家兎腹腔内 CA125 注入後経時的血中 CA125 値の推移

管膜が白色に変化し chemical peritonitis を起こしているのが確認された。

部分精製 CA125 6,000U を bolus に家兎腹腔内に注入した後の末梢血中 CA125 濃度の経時変化をみると, A, B, および C 群の注入 1 時間後の血中 CA125 濃度はそれぞれ, 98.2 ± 13.6 , 62.7 ± 19.1 , および 53.1 ± 9.3 U/ml と最高値を示し, 以後漸減した。

CH₃COOH の腹腔内注入濃度に反比例し, 投与後の血中 CA125 濃度の最高値は低下した。コントロール群の血中減衰グラフより求めた血中 CA125 の半減期は 12~24 時間であった。

考 案

腫瘍関連抗原としての CA125 は Müller 管由来で分子量約 20 万の蛋白質上にその抗原決定期が存在することが Davis, H.M. et al.¹¹⁾ により報告され, 生化学的性質が徐々に解明されつつある。臨床的には卵巣癌のみならず, 月経時, 子宮内膜症, 妊娠初期, 急性腹膜炎, 卵巣過剰刺激症候群の時に血中濃度が上昇し, また, 羊水中, チョコレート囊胞液, 月経血に非常に高濃度の CA125 抗原が存在することは諸家の一致した事実として認識されている³⁾。しかし, CA125 の産生, 分泌および血中遊離機構に関してはまだ不明の点が多い。現在までのわれわれの実験成績から以下の知見が得られた⁴⁾⁵⁾。①異所子宮内膜腺管上皮培養細胞は正所内膜細胞の約 6 倍の CA125 産生能力を有する。②子宮内膜組織培養実験の結果, 増殖期子宮内膜組織からは 60~70 U/h/g 湿重量の CA125 産生能が

あり, 増殖期子宮内膜組織が分泌期子宮内膜組織より高値を示した。しかし, 分泌期後期になると子宮内膜組織中 CA125 濃度は再上昇した。③ CA125 産生は cycloheximide により抑制される。④ Medroxyprogesterone acetate 添加により抑制された CA125 産生能は Estradiol-17 β の同時添加により回復する。以上より, 子宮内膜組織からは明らかに CA125 が産生され, 月経周期によりその産生能力が異なり, 細胞増殖が盛んな増殖期と月経前の分泌期に CA125 産生は亢進していることが示唆された。しかし, CA125 の産生と血中への分泌機序とは異なっており, 末梢血中では増殖期と分泌期でその濃度は不変であり, 組織内濃度測定結果や in vitro における CA125 産生能とは相関しなかつた。また, 腹水中濃度は血中濃度より良性, 悪性を問わず非常に高値で, 腹水中濃度は血中濃度の数十倍を示した⁷⁾。そこで, 今回は腹水中 CA125 の由来および血中への移行動態を検討し, CA125 産生, 分泌の機構を解明することを目的とした。

腹水中 CA125 濃度を評価した文献は少ないが, われわれは Fedele, L. et al.¹²⁾ および Williams, R.S. et al.¹⁶⁾ と同様, 子宮筋腫患者と子宮内膜症患者ではその腹水中濃度に有意差を見出せなかつた。腹水中 CA125 が子宮内膜組織のみ由来しているとすれば, 量的, 質的に増加している子宮内膜症で当然, 腹水中濃度も高値を示すだろうと考えた。しかし, 実際の測定結果では子宮筋腫患者腹水中濃度と有意差を認めなかつた。そこで, まず両疾患の腹水をその採取時期により, 月経期, 増殖期, 分泌期に分けて測定した結果, 月経期にはやや高値を示した。これは月経血の腹腔内逆流によると考えられるが, その後も月経期間を通じて高値を示しているのは, 月経血の逆流だけでは説明がつかない。

また, 血中 CA125 濃度は 50 歳以降の婦人で有意に低下するが, 子宮, 卵巣を摘出された症例でも腹水中 CA125 濃度はコントロールとした子宮筋腫患者よりやや低値を示すものの, まだ十分存在することが判明した。したがって, 腹水中 CA125 は子宮内膜組織以外にもその由来を求める必要が

あると思われる。

ところで、子宮内膜症でダナゾール療法をうけている患者の血中および腹水中 CA125濃度を連続的に測定した結果、ダナゾール投与中は子宮内膜細胞の CA125産生が抑制され、血中へ遊離する CA125が減少するが、投与終了後、月経周期が確立し正所子宮内膜組織の機能が回復するにつれて、腹水中濃度はただちにもとの値に回復することが判明した。しかし、血中 CA125は低下したままであった。

以上の結果より、子宮内膜組織由来 CA125は異所子宮内膜細胞の量的増加により、とくに子宮腺筋症の場合は血中へは比較的鋭敏に反映し、高 CA125血症を呈しやすいが、腹水中 CA125濃度にはほとんど影響を与えず、正所子宮内膜の存在が腹水中濃度に若干関与しているものの、子宮内膜以外にも腹水中 CA125の由来を求める必要がある。Fedele, L. et al.¹²⁾はコントロールと子宮内膜症の腹水中 CA125濃度が変わらないのは腹水の濃縮あるいは希釈の問題であると報告しているが、単にそれだけではない。

そこで卵巢癌患者の腹水中 CA125濃度が癌性腹膜炎の程度により変化することから、腹膜の生体膜としての機能の失調が血中、腹水中濃度に影響を及ぼす可能性について検討した。部分精製 CA125を種々の程度の腹膜炎を人為的に作成した家兎の腹腔内に注入した後の末梢血中濃度を経時的に測定した。CH₃COOH で chemical peritonitis を起こさせ、腹膜としての機能に障害を与えたところ、腹膜の組織破壊が高度になるにつれて血中への移行は不良となり、腹膜炎の程度と腹膜より血中への移行率には反比例の関係が得られた。家兎末梢血中の CA125減衰曲線より求めた半減期は12～24時間であったが、家兎にとっては異種蛋白であるのでヒトの生理的な半減期とは異なるかもしれない。

良性疾患と悪性疾患とでは両者の腹水中 CA125濃度が非常に高値を示すが後者がより高値である。われわれが子宮内膜組織の培養実験を行った結果から推測すると、正所子宮内膜組織1.0gからは24時間に約1,600U の CA125産生能力を有

していたが、正常組織には tissue barrier があるため、この CA125がすべて腹水中に流入するわけではなく、そのほとんどは子宮腔内へ向かつて分泌されるものと思われる⁴⁾。仮に、子宮内膜組織より CA125がすべて腹水中に分泌されたとしてもヒトの体重は今回実験に供した家兎の約15倍であるため、単純に比較するとヒト腹腔内に6,000U の CA125を注入しても血中濃度は10U/ml 程度しか上昇しないことになる。つまり、子宮内膜組織からの CA125産生、分泌以外に、例えば正常腹膜からの CA125産生等も考慮しなければならない。したがって、子宮筋腫と子宮内膜症患者の腹水中 CA125濃度に変化を認めないのも当然なのかもしれない。

一方、Barbieri, R.L.⁷⁾⁸⁾は子宮内膜症における高 CA125血症の原因は CA125を産生する子宮内膜組織の量的増加と子宮内膜症に付随した炎症が腹膜からの CA125の吸収を亢進させているためであると報告している。しかし、子宮内膜症による炎症とわれわれの実験による chemical peritonitis とは異なるため同一視できない。

次に悪性疾患の場合の腹水中 CA125濃度は腹膜炎等による peritoneal clearance の低下の程度と CA125産生腫瘍細胞の数で決定されるものと考えられるが、清塚⁹⁾によれば、卵巢癌患者における高 CA125血症の程度は腫瘍周辺の線維性結合組織の破壊や vessel permeation の程度に依存しており、腫瘍重量とは全く相関しないとしている。すなわち、悪性疾患の場合は、これらの因子が複雑にからみあつて血中 CA125濃度が決定されるものと思われる。

本研究により、腹水中には生理的状态でも高濃度の CA125抗原が存在するが、子宮内膜組織由来の CA125の関与は少ないことが明らかにされた。

文 献

1. 清塚康彦：CA125, TPA 産生能を有するヒト卵巢癌培養株の樹立及び腫瘍マーカー産生機序の解析。奈良医学雑誌, 38: 459, 1987.
2. 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.
3. 小林 浩, 三宅若葉, 山下美和, 金山尚裕, 早田

- 隆, 川島吉良: 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. 日産婦誌, 40: 467, 1988.
4. 小林 浩: 組織培養実験による子宮内膜の CA125 産生能に関する研究—正所内膜および異所内膜における比較—. 日産婦誌, 41: 143, 1989.
 5. 三宅若葉, 金山尚裕, 小林 浩, 早田 隆, 川島吉良, 内藤恭久, 堀内健太郎: 子宮腺筋症腺管上皮における CA125 の染色態度. エンドメトリオーシス研究会会誌, 8: 84, 1987.
 6. 高橋健太郎, 木島 聡, 吉野和男, 渋谷敏彦, 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.
 7. Barbieri, R.L.: CA-125 and endometriosis. *Contr. Gynecol. Obstet.*, 16: 103, 1987.
 8. Barbieri, R.L.: CA-125 in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 45: 767, 1986.
 9. Bast, R.C. Jr. and Knapp, R.C.: Use of the CA125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 19: 356, 1985.
 10. Bast, R.C. Jr., Klug, T.L., St. John, E., Jenison, E., Nillof, J.M., Lazarus, H., Berkowitz, R.S., Leavitt, T., Griffiths, T., Parker, L., Zurawski, V.R. Jr. and Knapp, R.C.: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 309: 883, 1983.
 11. Davis, H.M., Zurawski, V.R. Jr., Bast, R.C. Jr. and Klug, T.L.: Characterization of the CA125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer. Res.*, 46: 6143, 1986.
 12. Fedele, L., Vercellini, P., Arcaini, L., Da Dalt, M.G. and Candiani, G.B.: CA125 in serum, peritoneal fluid, active lesions, and endometrium of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158: 166, 1988.
 13. Klug, T.L., Bast, R.C. Jr., Nillof, J.M., Knapp, R.C. and Zurawski, V.R. Jr.: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res.*, 44: 1048, 1984.
 14. Nillof, J.M., Knapp, R.C., Schaetzel, E., Reynolds, C. and Bast, R.C. Jr.: CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet. Gynecol.*, 64: 703, 1984.
 15. Takahashi, K., Yamane, Y., Kijima, S., Yoshino, K., Shibukawa, T. and Kitao, M.: CA125 antigen is an effective diagnostic for external endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 23: 257, 1987.
 16. Williams, R.S., Rao, C.V. and Yussman, M.A.: Interference in the measurement of CA-125 in peritoneal fluid. *Fertil. Steril.*, 49: 547, 1988.

(No. 6497 昭63・11・8 受付)