大韓不妊學會雜誌: 第17卷 第2號 1990
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 17, No. 2, 1990, 11.

자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치 동태에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이진용 · 윤병구 · 최영민 · 신창재 · 장윤석

Serum CA 125 Levels in Patients with Endometriosis

Jin Yong Lee, M.D., Byung Koo Yoon, M.D., Young Min Choi, M.D., Chang jae Shin, M.D. and Yoon Seck Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

=Abstract=

Serum CA 125 was measured with immunoradiometric assay in fourty-one patients of endometriosis. Serum CA 125 levels (Mean ± SEM, U/ml)in patients with endometriosis were 13.8±3.3 in stage Ⅰ, 17.3±3.0 in stage Ⅱ, 23.4±4.9 in stage Ⅲ, and 64.5±13.2 in stage Ⅳ, which showed increment according to the stage of endometriosis. Serum levels in stage Ⅳ only were significantly elvated than those in control (15.3±2.2), and those in advanced stage (Ⅲ and Ⅳ ; 47.1±9.5)were significantly higher than those in earlier stages (15.9±2.2)and control. The assay revealed a sensitivity of 31.7% and the frequency of elevated levels (> 30.3 U/ml)in stage Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ and Ⅳ was 9.1%, 18.8%, 33.3%, and 87.5% respectively. Sensitivity in advanced stage was higher than that in earlier stage (64.3% vs. 14.8%). There data suggest that serum CA 125 assay might be a useful diagnostic tool in the advanced stage of endometriosis.

서 론

자궁내막증의 유병율은 약 10%로 보고되고 있으며, 만성 골반통과 불임증의 중요원인으로 알려져 있다. 자궁내막증은 증상이 없을수 있고 진찰소견상 만성 골반염과 수술후 유착 등과 감별이 어려우며, 진단 복강경이나 수술 소견상 잠재병변을 확인할수 없는 경우가 있다(Murphy et al., 1986). 또한 자궁내막증은 치료후 완치가 안되거나 재발가능성이 있으므로(Barbieri et al., 1982 ; Wheeler와 Malinak, 1983 ; Buttram et al., 1985), 자궁내막증 환자의 진단치료 및 추적에 종종 어려움이 있다. 따라서 자궁내막증 환자에서 유용한 혈액지표의 개발이 절실히 요구되고 있다.

CA125는 고분자 glycoprotein으로 구성되어 있고, 단일클론성 항체검사로 확인된 난소종양 세포 표면항원(OC 125)의 항원 결정인자로 알려져 있다(Bast et al., 1981). 정상 성인여성의 경우 자궁경부, 자궁내막, 난관, 복막, 흉막 및 심막에서 CA 125가 존재한다.

1983년 Bast등이 면역방사계수법(immunoradiometric assay)을 이용하여 혈청 CA 125치를 측정한 결과, 난소상피암 환자의 83%에서 상승되었고 정상인에서는 1%미만에서만 증가한다고 보고한 이래 난소암의 진단, 치료, 추적 및 예후판정에 있어서 혈청 CA 125검사의 임상적 효용성이 여러 보고자에 의해 확인되고 있다(Schilthuis et al.,1987 ; Scwartz et al., 1987 ; Zanaboni et al., 1987 ; Zurawski et al.,1988).

혈청 CA 125치는 난소상피암 외에 임신초기(Brumsted 와 Gibson,1986), 급성 골반염(Halila et al., 1986), 부인과 수술직후(Halila et al., 1987), 그리고 자궁내막증 등에서 상승될수 있다. 1986년 Barbieri등이 중증의 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치가 증가하였다고 보고한 이래 자궁내막증의 혈액지표로서 혈청 CA 125

본 논문은 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

치가 관심의 촛점이 되어왔다.

이에 저자등은 진단복강경 검사결과 자궁내막증으로 진단된 환자에서 혈청 CA 125검사를 시행하여 자궁내막증 유무 및 병변의 진행정도에 따른 측정치간의 상호연관성을 분석조사함으로써 혈청 CA 125측정의 임상적 유용성을 검토해 보고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1989년 3월 1일부터 1990년 2월 28일까지 불임이나 골반통 또는 난관복원술 등을 주소로 서울대학교병원 산부인과 외래를 방문한 환자 중, 진단 복강경 검사상 자궁내막증이 확인된 41명을 대상으로 본 연구을 시행하였다. 환자의 연령분포는 26세부터 42세(평균 32.5세)이었고, 골반유착이나 자궁근종이 확인된 환자와 초기임신의 경우는 연구대상에서 제외하였다. 대조군으로 진단 복강경 검사결과 정상 골반강 소견을 보인 12명을 선정하였다.

자궁내막증은 1985년 미국불임학회에서 제정한 분류법을 이용하여 제 1기에서 제 4기로 분류하였다.

진단 복강경 검사시 채취한 혈액으로부터 혈청을 분리하여 -20℃에 냉동보관하였다가 동시에 녹여 면역방사계수법 kit(TFB사, 동경, 일본)를 사용하여 혈청 CA 125치를 측정하였다. 이 계측의 민감도는 5U/ml이며, intraassay variance는 6.8%이었다.

Table 1. Number of patients accerding to the stage of endometriosis

Stage	Patients
I	11
II	16
III	6
IV	8
Total	41

Table 2. Serum CA 125 levels in patients with *endometriosis and control*

Stage	CA 125 (Mean±SEM, U/ml)	
I	13.8±3.3	15.9±2.2[b]
II	17.3±3.0	
III	23.4±4.9	47.1±9.5[b]
IV	64.5±13.2[a]	
Control	15.3±2.2[a]	

a,b : $p<0.01$, Student t-test

결 과

1. 자궁내막증의 분류(표 1)

자궁내막증 제 1기가 11명, 제 2기가 16명, 제 3기가 6명이었고, 제 4기는 8명으로 초기 자궁내막증 환자가 대부분을 차지하였다.

2. 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치 동태

제1기의 혈청 CA 125치(Mean ±SEM, U/ml)는 13.8±3.3이었으며 제 2기의 경우 17.3±3.0, 제 3기의 경우 23.4±4.9로 대조군의 측정치(15.3±2.2)와 차이가 없었으나 제 4기의 경우 64.5±13.2로 대조군에 비하여 유의한 상승을 보였다($p<0.01$, Student t-test, 표 2). 또한 혈청 CA 125치는 제 3기와 제 4기 등의 진행된 경우(47.1±9.5), 제 1기와 제 2기등 초기 자궁내막증군(15.9±2.2)이나 대조군에 비하여 유의하게 높았다($p<0.01$, Student t-test, 표 2). 그리고 혈청 CA 125치는 자궁내막증이 제 1기에서 제 4기로 병변이 진행됨에 따라 유의한 증가를 보였다($F=13.38$, $p<0.05$, ANOVA, 그림. 1)

대조군의 혈청 CA 125치로부터 정상범위의 최고치를 평균 +2×표준편차인 30.3U/ml로 설정한 결과, 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125 측정의 민감도는 31.7%이었으며, 제 1기의 경우 9.1%, 제 2기 18.8%, 제 3기 33.3%, 그리고 제 4기의 경우 87.5%이었다. 초기의 환자(14.8%)에 비하여 진행된 경우(64.3%) 더 높은 민감도를 보였다($x^2=8.26$, $p<0.05$, Chi-square test, 표 3).

고 찰

자궁내막증은 문진과 내진소견으로 의심 할 수

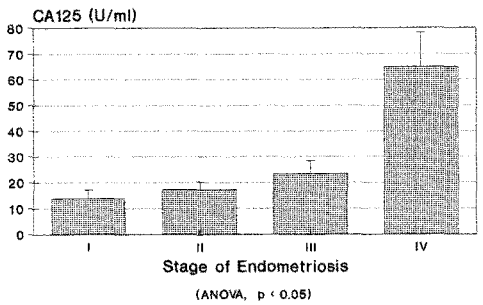

Fig 1. Serum CA 125 levels according to stage of endometriosis.

Table 3. Sensitivity of serum CA 125 assay

Stage	No. of patients (+)	Total	Senstitivity(%)	
I	1	11	9.1	14.8"
II	3	16	18.8	
III	2	6	33.3	64.3"
IV	7	8	87.5	
Total	13	41	31.7	

a ; $p<0.05$, $X^2=8.26$, Chi-square test

있지만, 확진을 위해서는 진단 복강경검사나 개복술을 시행하여야 한다.

자궁내막증의 진단 복강경소견으로 골반복막에 직경 5mm이하의 자주색 또는 적색 반점의 병변이 관찰되며, 진행된 경우 반흔이나 유착을 동반한다. 난소종괴가 존재할 경우, 복강경을 통해 채취한 난소 흡입액을 검사함으로써 난소의 자궁내막종을 의심할 수는 있으나 확진을 위해서는 개복술을 요한다. 또한 복강경을 통한 생검으로 자궁내막증을 확진할수 있으나 일부에서는 출혈이 동반된 기질만이 채취되어 진단에 어려움이 있을수 있다.

난소의 자궁내막종이 의심될 경우, 골반강에 대한 초음파단층촬영법이 진단과 추적검사에 유용한 것으로 알려져 있지만 자궁내막증의 일차적 진단법으로서는 큰 도움을 주지 못한다. 최근 Nishimura등(1987)에 의해 자기공명술(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 난소 자궁내막종의 진단이 보고되었지만, 자궁내막증에서 MRI의 진단적 가치는 아직 정립되지 못하였고 고가의 검사라는 점에서 널리 사용되지는 않는다.

1986년 Barbieri 등이 제 3기와 제 4기의 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치가 대조군에 비하여 유의하게 상승하였다고 보고한 이래 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치의 진단적 가치에 대하여 많은 연구가 진행되어 왔다.

본 연구결과 제 1기와 제 2기 등의 초기 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치는 대조군과 큰 차이가 없었으나 제 3기와 제 4기의 진행된 환자의 경우 대조군과 초기 환자에 비하여 유의하게 증가되었다. 이는 Barbieri 등(1986), Pittaway와 Fayez(1986), Malkasian 등(1986) 그리고 Fedele 등(1988a)의 보고와 일치하였다. 진행된 자궁내막증 환자에서 혈중 CA 125치가 대조군에 비하여 상승되는 이유는 아직 확실치 않지만 진행된 경우 정상 자궁내막보다 CA 125의 세포막 농도가 상승되며, 자궁내막증에 동반된 염증반응으로 병변으로부터 CA 125가 더 많이 떨어져 나와 전신 순환계로 들어가게 된 결과라고 생각된다(Barbieri, 1986 b).

또한 혈청 CA 125치는 Barbieri 등(1986), Pittaway와Fayez(1986), 그리고 Dawood 등(1988)의 연구결과와 마찬가지로 자궁내막증의 병기가 진행함에 따라서 유의하게 증가하였다. 난소암의 경우 자궁내막증보다 평균 10배정도 더 상승된 혈청 CA 125치를 나타내며(Giudice et al., 1986), 의심될 경우보다 정밀한 검사를 요한다.

혈청 CA 125검사의 민감도는 자궁내막증 환자는 대부분을 차지하는 제 1기와 제 2기에서 낮으므로(Barbieri et al., 1986 a ; Patton et al., 1986), 자궁내막증의 일차적 진단법으로서 임상적용에 한계를 갖고 있다. 본 연구결과 초기 환자의 경우 혈청 CA 125치는 대조군과 차이가 없었고, 혈청 CA 125측정의 민감도는 14.8%로서 진행된 경우(64.3%)보다 유의하게 낮았다.

월경중에 측정한 혈청 CA 125치는 정상인에서도 일시적으로 증가할수 있으므로 해석에 주의를 요한다(Pittaway 와 Fayez, 1986). Masahash 등(1988)은 자궁내막증환자 제 1기와 제 2기의 혈청 CA 125치는 비월경기간중에 측정한 경우 정상인과 차이가 없었지만, 월경중 측정치는 정상보다 상승하였다고 보고하였다. 이는 초기 환자에서 혈청 CA 125측정의 단점을 보완할수 있는 한 방법으로 생각된다.

최근 복막액의 CA 125농도 측정으로 자궁내막증을 진단하려는 시도가 있었다.(Dawood et al., 1988 ; Fedele et al, 1988 a ; Fisk 와 Tan, 1988 ; Moretuzzo et al., 1988 ; Williams et al., 1988). 자궁내막증 환자에서 복막액의 CA 125 농도는 혈중 농도에 비하여 약 10배 상승되어 있었지만, 대조군과 차이가 없었고 혈중 농도와의 상관관계도 없었다. 또한 희석에 따른 복막액 CA 125의 농도변화를 확인할수 없으므로 복막액 CA 125측정의 임상적 가치는 아직 정립되지 못한 상태이다.

제 3기와 제 4기의 자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125치가 상승된 것은 병변의 세포표면 항원이 떨어져 전신순환계로 들어간 결과로 유추할 수 있으므로 CA 125 이외의 자궁내막증에 특이한 세포표면 단백질의 존재 가능성을 암시

해준다. Chihal 등(1986)은 자궁내막증 환자에서 자궁내막에 대한 항체검사(passive hemagglutination assay)를 시행한 결과, 자궁내막증의 진단뿐아니라 치료에 대한 효과 그리고 재발여부의 평가법으로 유용하다고 보고한 바 있다. 특히 세포표면 단백질에 대한 면역측정법의 개발로 자궁내막증의 진단을 위한 간편한 혈액검사가 곧 등장할것으로 기대된다.

자궁내막증 환자에서 치료효과의 평가와 재발을 예측하기 위한 혈청 CA 125 추적검사의 임상적 유용성에 대해서는 아직 이론이 많다. Pittaway와 Fayez(1986)은 자궁내막증 환자의 84%에서 치료후 임상경과와 혈청 CA 125치간 상호연관된 변화를 나타내었다고 보고하였고, Takahashi 등(1988)은 자궁내막증 환자에서 Danazol치료후 재발을 예측할 수 있는 혈액지표로서 CA 125의 유용성을 증례보고한 바 있다. 그러나 일부 연구에 의하면, 자궁내막증 환자에서 재발의 조기진단을 위한 혈청 CA 125 추적검사의 민감도는 14.8%로 낮고(Fedele et al., 1988 b), 혈청 CA 125치가 호르몬치료에 대한 임상반응을 반영하지 못하며 단지 Danazol의 특수 효과로 혈중 농도가 감소할수 있다(Kaupila et al., 1988). 또한 불임증 환자에서 혈청 CA 125치는 활동성 병변이 소멸된 후에도 골반유착의 개선유무를 반영하지 못하는 단점이 있다.

진단 복강경검사는 경비가 비싸고 마취에 따른 위험성과 함께 침습적 진단법이므로 무한정 반복시행할 수는 없지만, 현재까지는 자궁내막증의 경과를 평가할 수 있는 가장 우수한 방법이다. 또한 불임증 환자의 경우 치료방법의 결정과 예후판정을 위하여 꼭 필요한 검사이다. 최근 진단뿐아니라 치료를 병행할 수 있는 수술골반경(operative pelviscopy)의 발달로 자궁내막증 환자의 처치에 큰 발전을 가져오게 되었다.

혈청 CA 125검사는 진단 복강경검사를 반복시행할수 없는 경우, 불임증 환자가 아닌 경우, presacral neurectomy를 시행받았던 경우, 그리고 진행된 자궁내막증 환자에서 내과적 치료의 종료후 체외수정시술이나 생식세포 난관내이식술의 시기를 결정하고자 할 경우 등 일부 환자에서 추적검사로서 유용할 것으로 사료된다.

결 론

진단 복강경검사 결과 자궁내막증으로 진단된 41명의 환자를 대상으로 혈청 CA 125치를 측정하여 자궁내막증 유무 및 병변의 진행정도에 따른 측정치간의 상호연관성을 비교분석하였다.

자궁내막증 환자의 분포는 제 1기가 11명, 제 2기 16명, 제 3기 6명, 그리고제 4기가 8명으로 초기 환자가 대부분을 차지하였다.

혈청 CA 125치(Mean±SEM, U/ml)는 제 1기의 경우 13.8±3.3, 제 2기 17.3±3.0, 제 3기 23.4±4.9로 대조군(15.3±2.2)과 유의한 차이가 없었으나 제 4기(65.0±13.2)의 경우 대조군에 비하여 유의한 상승을 보였다($p<0.01$, Student t-test). 또한 제 1기와 제 2기 등의 초기환자(15.9±2.2)에 비하여 제 3기와 제 4기로 진행된 경우(47.1±9.5) 혈청 CA 125치는 유의하게 높았다($p<0.01$ Student t-teat). 제 1기에서 제 4기로 자궁내막증이 진행됨에 따라 혈청 CA 125치는 유의한 증가를 보였다(F-13.38, $p<0.06$. ANOVA).

자궁내막증 환자에서 혈청 CA 125 측정의 민감도(>30.3 U/ml)는 31.7%이었으며, 제 1기의 경우 9.1%, 제 2기 18.8%, 제 3기 33.3%, 그리고 제 4기의 경우 87.5%로 병기가 진행됨에 따라서 증가하였고, 초기의 경우(14.8%)에 비하여 진행된 경우 (64.3%) 민감도는 유의하게 높았다($x^2=8.26$, $p<0.05$, Chi-square test).

이상의 결과로서 혈청 CA 125측정은 진행된 자궁내막증 환자의 경우 유용한 진단법으로 이용될수 있을 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

American Fertility Society : Revised American Fertility Society classification of endometriosis, *Fertil Steril* 1985, 43, 351.

Barbieri RL, Evans S, Kistner RW : Danazol in the treatment of endometriosis : Analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982, 37,737.

Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Schaetzl E, Kistner RW, Knapp RC : Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986a, 45, 630.

Barbieri RL : CA-125 in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1986 b, 45, 767.

Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler L,

Colvin RB, Knapp RC : Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1982, 68, 1331.

Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC : A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of ep ithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983, 309, 169.

Brumsted J, Gibson M : Evaluation of monoclonal antibody OC-125 in benign gynecologic conditions. Persented at the 42nd Annual Meeting of the American Fertility Society, Toronto, Ontario, Canada. 1986.

Buttram VC Jr, Reiter RC, Ward S : Treatment of endometriosis with danazol : Report of a 6 -year prospective study. *Fertil Steril* 1985, 43, 353.

Chihal HJ, Mathur S, Holtz GL, Williamson HO : An endometrial andibody assay in the clinical diagnosis and management of endometiosis. *Fertil Steril* 1986, 46, 408.

Dawood MY, Khan-Dawood FS, Ramos J : Plasma and peritoneal fluid levels of CA 125 in women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 159, 1526.

Fedele L, Vercellini P, Arcaini L, da Dalt MG, Candiani GB. CA 125 in serum, peritoneal fluid, active lesions, and endomertium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988 a, 158, 166.

Fedele L, Arcaini L, Vercellini P, Bianchi S, Candiani GB : Serum CA 125 measurements in the diagnosis of endometriosis recurrence. *Obstet Gynecol* 1988 b, 72, 19.

Fisk NM, Tan CE : CA 125 in peritoneal fluid and serum of patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1988, 29, 153.

Giudice LC, Jacobs A, Pineda J, Bell CE, Lippmann L : Serum levels of CA-125 in patients with endometriosis : A preliminary report. *Fertil Steril* 1986, 45, 876.

Halila H, Stenman V, Seppala M : Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986, 57, 1327.

Halila H, Suikkain A, Seppala M : The effect of hysterectomy on serum CA 125 levels in patients with adenomyosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1987, 2, 265.

Kauppila A, Telimaa S, Ronnberg L, Vuori J : Placebo-controlled study on serum concentrations of CA-125 before and after treatment of endomeriosis with danazol or high-dose medroxyprogesterone acetate alone or after surgery. *Fetril Steril* 1988, 49, 37.

Malkasian GD Jr, Podratz KC, Stanhope CR, Ritts RE Jr, Zurawski VR : CA 125 levels in gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155, 515.

Masahahi T, Matsuzawa K, Ohsawa M, Narita O, Asai T, Ishihara M : Serum CA 125 levels in patients with endometriosis : Changes in CA 125 levels during menstruation. *Obstet Gynecol* 1988, 72, 328.

Moretuzzo RW, Chen SL, Di Lauro S, Reindollar RH, Jenison E, McDonough PG : Serum and peritoneal lavage fluid CA-125 levels in endometiosis. Fertil Steril *1988, 50, 430.*

Murpthy AA, Green WR, Bobbie D, dek Cruy ZC, Rock JA : Unsarpected endometriosis documented by scamning electron microscopy in visually normal pelitoneium. *Fetil steil* 1986, 46, 522.

Nishimuna K, Togash K, Itoh K, et al : Endometrial agts of the ovary MR imaging. *Radiology* 1987, 162, 315.

Patton PE, Fielf CS, Karms RW, Coulam CB: CA-125 levels in endometrosis. *Fertil Steril* 1986, 45, 770.

Pittaway DE, Fayez JA : The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometrosis. *Fertil Steril* 1986, 46, 790.

Schilthuis MS, Aaders JG, Bouma J, Kooi H, Fleuren GJ, Willemse PHB, De Bruijn HWA : Serum CA 125 levels in epithlial ovarian cancer : relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumor recurrence. *Br J Obstet Gynecol* 1987, 94, 202.

Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Gutmann J, Katopodis N, Foemmel R : Circualting tumor markers in the monitor-

ing of gynecoligic malignancies. *Cancer* 1987, 60, 353.

Takahashi K, Kusakari M, Yoshino K, Kitao M, Nagata H : CA-125 is an effective marker for patients with external endometriosis and on danazol : case reports. *Fertil Steril* 1988, 50, 173.

Wheeler JM, Malinak LR : Recurrent endometriosis : Incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 146, 247.

Williams RS, Rao CV, Yussman MA : Interference in the measurements of CA-125 in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1988, 49, 547.

Zanaboni F, Vergadoro F, Presti M, Gallotti P, Lombardi F, Bolis G : Tumor antigen CA 125 as a marker of ovarian epithelial carcinoma.*Gynocol Oncol* 1987, 28, 61.

Zurawski VR, Knapp RC, Einhorn N, Kenemans P, Mortel R, Ohmi K, Bast RC, Ritts RE, Malksian G : An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988, 30, 7.