

## 卵巢癌患者早期発見のためのフィールドトライアル —数学的統計処理（マハラノビス汎距離）による癌患者の判別—

浜松医科大学産科婦人科学教室

\*日本産科婦人科学会静岡県地方部会がん対策委員会（岡田医院）

小林 浩 住本 和博 寺尾 俊彦  
川島 吉良 岡田 和親\*

### Field Trial for the Early Detection of Patients with Ovarian Cancer —Discrimination of Ovarian Cancer Patients by the Statistical Analysis Using Mahalanobis' Generalized Distance—

Hiroshi KOBAYASHI, Kazuhiro SUMIMOTO, Toshihiko TERAO,  
Yoshiro KAWASHIMA and Kazuchika OKADA

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

*\*Committee of Cancer Counterplan, Shizuoka Local Society in Japan Obstetrics and  
Gynecological Association, Shizuoka*

*(Okada Obstetrics and Gynecology Hospital, Shizuoka)*

**概要** 卵巢癌患者早期発見のための血清学的診断として Cancer antigen 125 (CA125), Tissue polypeptide antigen (TPA), Ferritin (Fr), Carcinoembryonic antigen (CEA), Alpha fetoprotein (AFP), Sialyl Le<sup>x</sup>-i (SLX) の6種類の腫瘍マーカーを同時測定した。Combination assayにおける偽陽性率及び偽陰性率を低下させるため、数学的統計判別分析としてマハラノビス汎距離を使用した。この新「卵巢癌検診」を1988年から静岡県下で実施し、現在42,000検体以上の血清を処理している。このうち追跡可能であつた23,307例の血清について調査し、卵巢癌患者早期発見のための血清学的診断方法を検討した。

23,307例の血清のうち、内診及び超音波検査による医師判定により485例が癌の疑いありと診断され、このうち245例は判別分析により癌と判定された。この245例中119例に実際に癌が確認されたが、8例は見逃された。また、医師により良性疾患と診断された4,501例のなかにも、28例に癌が発見され、更に、内診正常と診断された18,321例のうち、10例に癌が発見された。結局、新発生した165例の卵巢癌患者のうち医師判定（内診及び超音波検査）により127例が癌を疑われ、判別分析により150例が癌と判定された。すなわち、医師判定により見逃された38例中31例に判別分析の結果癌が発見され、マハラノビス汎距離を用いた統計判別分析は卵巢癌発見のために有力な方法であり、医師判定と判別分析は相補的な手段であつた。

**Synopsis** Six tumor-associated antigens, cancer antigen 125 (CA125), tissue polypeptide antigen (TPA), ferritin (Fr), carcinoembryonic antigen (CEA), alpha fetoprotein (AFP), and sialyl Le<sup>x</sup>-i (SLX) were measured simultaneously for the early detection of ovarian cancer. To decrease the number of both false positive and false negative cases in the combination assay, statistical discrimination analysis employing the serum values for appropriate tumor markers has been studied with respect to ovarian cancer by the method of Mahalanobis' generalized distance. The new "ovarian cancer screening test" designed by us has been used in Shizuoka Prefecture since 1988, and 23,307 serum samples have been analyzed.

One hundred twenty-seven of 165 ovarian cancer patients were suspected as having cancer by such clinical procedures as pelvic examination and/or ultrasonography, while in 150 patients cancer was detected by the statistical discrimination method. Thirty-one of 38 patients with ovarian cancer overlooked by the clinical procedures could be found by the statistical method.

We conclude that clinical procedures and the statistical method can be complementary in detecting

patients with this malignancy.

**Key words:** Combination assay • Mahalanobis' generalized distance • Ovarian cancer • Statistical analysis • Tumor marker

## 緒言

日母静岡県支部及び日産婦静岡県地方部会が対策委員会が主体となり、1985年9月より腫瘍マーカーを利用した「卵巢癌検診」を全県下の規模で開始した。この血清学的診断方法の特徴は各腫瘍マーカーの combination assay のみならず、数学的統計処理を併用して combination assay による見逃し例をなくするのを主眼としたことである<sup>2)~4)6)</sup>。前回報告したように、combination assay に statistical discrimination analysis を併用した時の陽性率は combination assay 単独の時の陽性率である80.0%に比べて87.2%と上昇した<sup>5)</sup>。しかし、この方法では combination assay による偽陽性例をすべて「卵巢癌の疑い」として処理するため、偽陽性率は21.6%に上昇してしまうという欠点があった。今回はこれらの欠点を克服すべく新しい数学的統計処理方法を導入し、combination assay 陽性例における偽陽性率を減らす工夫のみならず、combination assay 陰性例からも癌を見逃さない方法を確立し、集団検診への足がかりとした。

## 対象及び方法

### 1. 対象者

静岡県下の産婦人科医院及び病院を受診した患者で「卵巢癌検診」受診者に対しては全例内診を行い、子宮あるいは卵巢腫大を認めた患者には更に超音波検査による評価を行い臨床診断名を記載する。本検診への参加施設は医院、病院を含め全体の82%に達し、全県下のプロジェクトであり、1991年6月22日現在、追跡調査が完了した23,307例について解析した。採血時期はすべて治療前、月経周期を有する婦人では月経期を避けて採血した。

### 2. 「卵巢癌検診」に使用した腫瘍マーカー

CA125, TPA, Fr, CEA, AFP に、新たに SLX を加え、卵巢癌発見のアルゴリズムを再検討し、より精度の高い診断システムを構築した。大塚アッセイ研究所(徳島)で測定された腫瘍マーカー

の結果は特定のフォーマットによつて IBM 型式にて8インチのフロッピーディスク (MB27613) 内にデータを入れ浜松医大に送られてくる。このデータを MSDOS フォーマットに変換しハードディスク (20M; FMHD-201X2) 内に取り込み、このデータをもとに腫瘍マーカーに影響を及ぼす患者の背景因子をコンピュータ (FM-16β; 富士通) に入力した後、以下に述べる卵巢癌判定アルゴリズムに従いその判定結果を腫瘍マーカー検査結果報告書として2週間以内に各医院、病院へ送付した。

### 3. 判定アルゴリズム

6種類の腫瘍マーカーの測定値を腫瘍マーカーの年齢によるグループに分け、各年齢ごとに  $\text{mean} + 2\text{SD}$  を算出し、この値を cut off 値とし、6種類の腫瘍マーカーのうち、一つでも cut off 値以上を示せば腫瘍マーカー高値群の判定アルゴリズム、すべてのマーカーが cut off 値以下であれば腫瘍マーカー低値群の判定アルゴリズムに従い、総合判定をくだすプログラムを作成した。用いた判別分析の方法は腫瘍マーカーの測定値からマハラノビス汎距離<sup>1)</sup>とその事後確率を算出し、その結果で総合判定を行つた。判別分析の種類は以下に述べる A から D までの4種類を作成した。本判別分析の概念は、まず与えられている二つのグループの中心をとり、次に新たなサンプルと二つのグループの中心との距離を計算し、その距離の近いほうのグループに新しいサンプルが属すると判別する方法である。ただし、距離といつてもものさしで計る距離ではなくマハラノビス汎距離と呼ばれ、データの標準化をするため分散も考慮に入れた距離のことである。本判別分析は線型判別関数よりも誤判別率は低くなるのが特徴であり、以下の方法により計算した。

被検者と非癌群の汎距離:

$$D^2_{NC} = (X_1 - \overline{X}_{NC})' \cdot S^{-1} \cdot (X - \overline{X}_{NC})$$

$X_1$ : 各腫瘍マーカーの測定データ

$\overline{X}_{NC}$ : 非癌群の各腫瘍マーカーの平均値

$\bar{X}_c$ : 癌群の各腫瘍マーカーの平均値

$S^{-1}$ : 群内共分散行列の逆行列

被検者と癌群の汎距離:

$$D^2_c = (X_i - \bar{X}_c)' \cdot S^{-1} \cdot (X_i - \bar{X}_c)$$

被検者が非癌である事後確率:

$$P_{NC} = \frac{\pi_{NC} \exp\left(-\frac{D^2_{NC}}{2}\right)}{\pi_{NC} \exp\left(-\frac{D^2_{NC}}{2}\right) + \pi_c \exp\left(-\frac{D^2_c}{2}\right)}$$

$\pi_{NC}$ : 非癌の事前確率

$\pi_c$ : 癌の事前確率

被検者が癌である事後確率:

$$P_c = \frac{\pi_c \exp\left(-\frac{D^2_c}{2}\right)}{\pi_{NC} \exp\left(-\frac{D^2_{NC}}{2}\right) + \pi_c \exp\left(-\frac{D^2_c}{2}\right)}$$

被検者が非癌に属する事後確率が0.5以上の場合は非癌と判定し、0.5未満の場合は癌と判定する。

判別分析 A: 腫瘍マーカー高値群において非癌と癌群を判別するための判別分析 (条件: false positive < 15%)

判別分析 B: 腫瘍マーカー測定全例において非癌と癌群を判別するための判別分析 (条件: false positive < 13%)

判別分析 C: 腫瘍マーカー測定全例において良性疾患群と癌群を判別するための判別分析

判別分析 D: 腫瘍マーカー低値群において良性疾患群と癌群を判別するための判別分析の4種類を作成した。

## 成績

### 1. 各腫瘍マーカーの cut off 値

SLX 以外の5種類の腫瘍マーカーの cut off 値は正常者7,097例(内診及び超音波検査により異常を認めず、合併症のない症例)の血清を用いて測定した。年齢による変動を認めたため、表1に示した値を cut off 値として使用した。

### 2. マハラノビス汎距離による癌と非癌の判別分析

判別分析 A, B, C 及び D を表2に示した。マハラノビス汎距離と事後確率を使用して卵巣癌発見のアルゴリズム(コンピュータ解析と称する; 表3, 4)を作成した。

### 3. 医師判定と卵巣癌検診による比較(表5)

23,307例の中に165例の新発生卵巣癌患者が登録された。医師判定とは内診と超音波検査による診断結果をいう。医師判定の結果は、内診正常であると判定された者が18,321例、子宮筋腫や良性卵巣腫瘍を含む婦人科良性疾患であると診断された者が4,501例、卵巣癌の疑いが485例と登録された。

医師が卵巣癌を疑った485例中に127例の卵巣癌が発見されたが、コンピュータ解析により119例が発見され、8例は見逃されたことになる。Combination assay だけであれば101例が発見され、26例が見逃された。コンピュータ解析の利点は combination assay で見逃した26例の卵巣癌のうち22例を発見できたことにある。しかし、両者を駆使しても4例の卵巣癌は見逃されたことになる。

次に、医師が良性疾患と判断した4,501例中に28例の卵巣癌が発見されたが、コンピュータ解析により24例が癌と判定され、4例を見逃したことになる。Combination assay だけであれば19例が発

表1 腫瘍マーカーの年齢別 cut off 値

	30歳未満	30~39歳	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70歳以上
CA125	40.0	40.0	42.0	29.0	27.0	23.0
TPA	86.5	105.3	105.8	133.2	120.9	144.5
Fr	93.8	93.1	104.7	154.5	226.6	324.3
CEA	2.3	3.6	4.6	4.5	4.3	6.2
AFP	6.1	8.6	6.6	6.8	9.1	5.8
SLX	43.0	43.0	43.0	43.0	43.0	43.0

Mean+2SD を各腫瘍マーカーの cut off 値とした。

各腫瘍マーカーの単位は CA125, U/ml; TPA, U/L; Fr, ng/ml; CEA, ng/ml;

AFP, ng/ml; SLX, U/ml である。

表2 マハラノビス汎距離による癌と非癌の判別分析

腫瘍マーカーの各測定値を CA125=X1, TPA=X2, Fr=X3, CEA=X4, AFP=X5 とおく、

判別分析A:

マハラノビス汎距離 (非癌)  $D1=Yi \cdot A \cdot Yi - 2 \times \text{Ln} (0.04)$   
 $Y1=X1-67.4342, Y2=X2-63.6874, Y3=X3-58.101, Y4=X4-1.95734, Y5=X5-6.25825$

マハラノビス汎距離 (卵巣癌)  $D2=Zi \cdot A \cdot Zi - 2 \times \text{Ln} (1-0.04)$   
 $Z1=X1-1,367.11, Z2=X2-150.315, Z3=X3-305.52, Z4=X4-29.0113, Z5=X5-933.348$

事後確率 =  $(1-0.04) \times \exp(-D2/2) / [0.04 \times \exp(-D1/2) + (1-0.04) \times \exp(-D2/2)]$

A =	2,226,740.0000	9,640.3500	20,914.1000	-1,515.1600	-44,676.4000
	9,640.3500	2,814.5800	844.0180	69.6759	-3,621.0100
	20,914.1000	844.0180	9,888.9500	53.0237	-11,591.8000
	-1,515.1600	69.6759	53.0237	632.0940	-1,231.2000
	-44,676.4000	-3,621.0100	-11,591.8000	-1,231.2000	2,812,050.0000

判別分析B:

マハラノビス汎距離 (非癌)  $D1=Yi \cdot A \cdot Yi - 2 \times \text{Ln} (0.00003)$   
 $Y1=X1-26.1186, Y2=X2-56.0486, Y3=X3-36.9194, Y4=X4-1.12223, Y5=X5-5.52205$

マハラノビス汎距離 (卵巣癌)  $D2=Zi \cdot A \cdot Zi - 2 \times \text{Ln} (1-0.0003)$   
 $Z1=X1-1,015.25, Z2=X2-126.701, Z3=X3-241.923, Z4=X4-21.649, Z5=X5-691.602$

事後確率 =  $(1-0.0003) \times \exp(-D2/2) / [0.00003 \times \exp(-D1/2) + (1-0.0003) \times \exp(-D2/2)]$

A =	358,065.0000	1,818.3300	4,091.6400	-160.4500	-4,648.7300
	1,818.3300	693.5480	242.5540	18.4550	-410.1310
	4,091.6400	242.5540	2,425.6400	26.8348	-1,396.8300
	-160.4500	18.4550	26.8348	102.5850	-144.4120
	-4,648.7300	-410.1310	-1,396.8300	-144.4120	448,927.0000

判別分析C:

マハラノビス汎距離 (非癌)  $D1=Yi \cdot A \cdot Yi - 2 \times \text{Ln} (0.005)$   
 $Y1=X1-42.0326, Y2=X2-56.3061, Y3=X3-32.4453, Y4=X4-1.26493, Y5=X5-5.4097$

マハラノビス汎距離 (卵巣癌)  $D2=Zi \cdot A \cdot Zi - 2 \times \text{Ln} (1-0.005)$   
 $Z1=X1-1,015.25, Z2=X2-126.701, Z3=X3-241.923, Z4=X4-21.649, Z5=X5-691.602$

事後確率 =  $(1-0.005) \times \exp(-D2/2) / [0.04 \times \exp(-D1/2) + (1-0.005) \times \exp(-D2/2)]$

A =	1,137,230.0000	5,800.7600	13,223.5000	-512.4060	-14,775.9000
	5,800.7600	1,534.9000	617.7010	54.5490	-1,304.4000
	13,223.5000	617.7010	4,339.9400	77.8288	-4,443.6300
	-512.4060	54.5490	77.8288	324.0840	-458.9510
	-14,775.9000	-1,304.4000	-4,443.6300	-458.9510	1,426,470.0000

判別分析D:

マハラノビス汎距離 (非癌)  $D1=Yi \cdot A \cdot Yi - 2 \times \text{Ln} (0.38)$   
 $Y1=X1-20.6306, Y2=X2-53.1744, Y3=X3-27.7496, Y4=X4-0.94052, Y5=X5-5.03485$

マハラノビス汎距離 (卵巣癌)  $D2=Zi \cdot A \cdot Zi - 2 \times \text{Ln} (1-0.38)$   
 $Z1=X1-15.96, Z2=X2-59.636, Z3=X3-61.288, Z4=X4-0.74, Z5=X5-5.044$

事後確率 =  $(1-0.38) \times \exp(-D2/2) / [0.04 \times \exp(-D1/2) + (1-0.38) \times \exp(-D2/2)]$

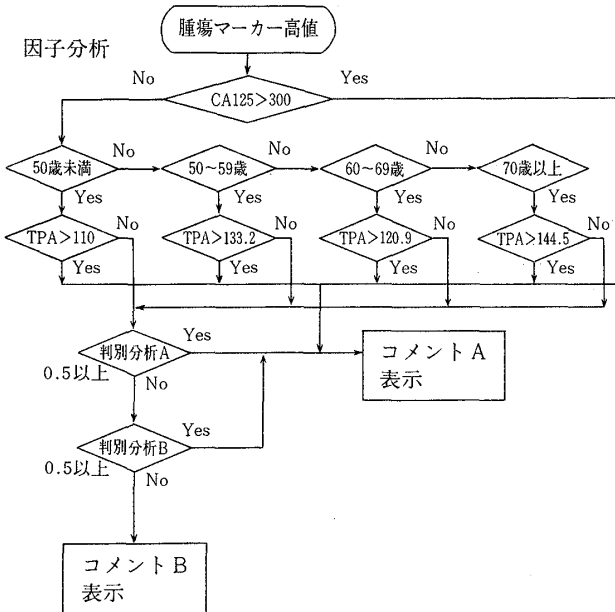
A =	55.4760	-7.7570	-26.5155	-0.3438	-0.0480
	-7.7570	239.4530	18.1738	1.1869	0.0063
	-26.5155	18.1738	591.9510	1.6767	0.3101
	-0.3438	1.1869	1.6767	0.3781	-0.0012
	-0.0480	0.0063	0.3101	-0.0012	0.0547

見され、9例が見逃された。Combination assay のみを卵巣癌発見のためのスクリーニングに用いると、良性疾患と判定された4,501例のうち1,681例も二次検診を行わなければならない、cost

and performance が非常に悪くなるが、コンピュータ解析であれば425例のみの精査をすればよいことになる。

最後に、医師が初回検診時に内診正常と判断し

表3 Combination assay 陽性例における癌発見のための判定アルゴリズム



コメント A：頻りに卵巣癌検診を行うとともに、悪性疾患を念頭におき、注意深く経過観察を行って下さい。  
 B：1～2カ月後に卵巣癌検診を実施して下さい。  
 C：3カ月後に卵巣癌検診を実施して下さい。  
 D：4～5カ月後に卵巣癌検診を実施して下さい。  
 E：腫瘍マーカーの値はすべて正常値であり、腫瘍マーカーの組み合わせ検査の結果も非癌と判定されましたので、総合判定に従って下さい。

た18,321例中にも、10例の卵巣癌が存在したが、コンピュータ解析により7例が発見され、3例を見逃したことになる。なお、この10例の卵巣癌患者は2回目以降の検診及び精査により全例、原発巣に鶏卵大以下の卵巣癌（I期8例、II期1例、III期1例）が発見されており、厳密な意味では内診正常とはいえない。しかし、初回診察で医師が見逃したのをコンピュータ解析により癌の疑いが持たれ、精査の結果、癌が発見できたことに意義がある。

表4 Combination assay 陰性例における癌発見のための判定アルゴリズム

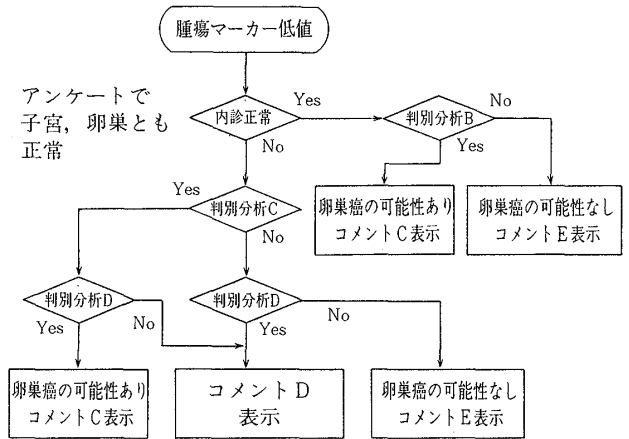


表5 医師判定と combination assay 及びコンピュータ解析の関係

医師判定	Combination assay	コンピュータ解析	実際に発見された卵巣癌患者
内診正常 18,321 * ①	⊕ 1,526 * ② ⊖ 16,795	⊕ 121 ← 癌と判定 * ③	4 * ④
		⊖ 1,405 ← 非癌と判定	1
		⊕ 330 ← 癌と判定	3
		⊖ 16,465 ← 非癌と判定	2
良性疾患 4,501	⊕ 1,681 ⊖ 2,820	⊕ 290 ← 癌と判定	17
		⊖ 1,391 ← 非癌と判定	2
		⊕ 135 ← 癌と判定	7
		⊖ 2,685 ← 非癌と判定	2
卵巣癌 485	⊕ 343 ⊖ 142	⊕ 183 ← 癌と判定	97
		⊖ 160 ← 非癌と判定	4
		⊕ 62 ← 癌と判定	22
		⊖ 80 ← 非癌と判定	4

\* ①：母集団23,307例のうち18,321例が医師判定により内診正常と診断された。  
 \* ②：医師判定により内診正常と診断された18,321例のうち1,526例が combination assay で陽性を示した。  
 \* ③：Combination assay で陽性を示した1,526例のうちコンピュータ解析で121例が癌と判定された。  
 \* ④：コンピュータ解析で癌と判定された121例のうち実際に卵巣癌患者が4例発見されたことを示す。

表6 医師判定とコンピュータ解析の関係

		コンピュータ解析		
		癌と判定	非癌と判定	
医師判定	癌と判定	245 (119)	240 (8)	485 (127)
	非癌と判定	876 (31)	21,946 (7)	22,822 (38)
		1,121 (150)	22,186 (15)	23,307 (165)

母集団23,307例には165例の卵巣癌患者が含まれており、医師判定により485例が癌と診断され、この中に127例の癌患者が発見された。一方、非癌と診断された22,822例には38例の癌患者が含まれていたが医師判定では見逃された。また、コンピュータ解析の結果は1,121例が癌と判定され、この中に150例の癌患者が発見された。一方、非癌と診断された22,186例には15例の癌患者が含まれていたがコンピュータ解析単独では見逃してしまつた。医師判定とコンピュータ解析のいずれか一方で癌と判定された1,361例を調べることにより165例中158例の卵巣癌を発見することができた。しかし、両者を駆使しても7例の癌患者は見逃された。( )は卵巣癌患者数を示す。

「卵巣癌検診」を受診した23,307例の全症例について医師判定とコンピュータ解析の結果を比較した(表6)。コンピュータ解析により癌と判定されたのは1,121例であり、全体の4.8%を占めた。この中に150例の卵巣癌を発見できた。一方、コンピュータ解析により非癌と判定された22,186例の中にも15例の癌が存在したが、これらの症例はコンピュータ解析単独では見逃してしまつたことになる。一方、内診や超音波検査による医師判定では165例の卵巣癌患者のうち、127例(77.0%)は癌と判定できたが、38例を見逃している。そこで医師判定とコンピュータ解析の両者を合わせることにより158例(95.8%)の卵巣癌が発見された。しかし、両者を駆使しても7例は見逃されてしまつた。このシステムを導入すれば二次検診にまわされる患者の総数は、医師判定かコンピュータ解析のいずれか一方で陽性と判定された1,361例(6.1%)のみに減少させることができた。

#### 4. 卵巣癌進行期別割合の年次推移(図1)

1985年9月より卵巣癌検診を開始したが、本検診が定着してきた1988年より卵巣癌I期症例が漸増し、その傾向は徐々に高まつてきた。

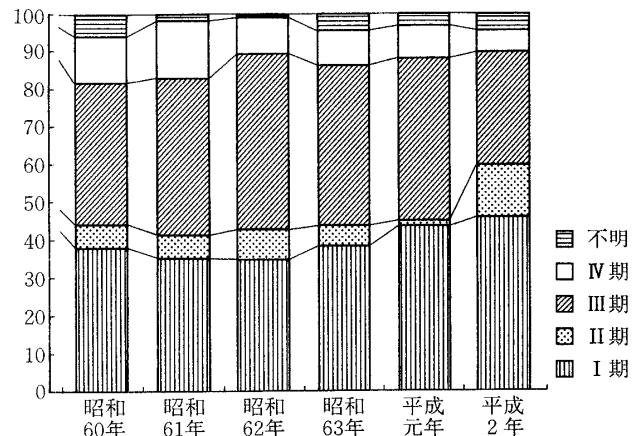


図1 卵巣癌患者の進行期別割合の年次推移  
1985年9月より腫瘍マーカーを利用した「卵巣癌検診」を開始した。1988年より卵巣癌I, II期症例の漸増傾向を認めている。

## 考案

1985年9月より実施している腫瘍マーカーを利用した従来の「卵巣がん検診」の方法<sup>4)</sup>は、卵巣癌患者の見逃し例を極力減らすために偽陽性率の上昇はある程度無視し、combination assayで陰性を示した患者にのみstepwise discrimination analysisを適用したが、今回はcost and performanceをより改善させるため、combination assayで陽性を示した患者についても判別式を適用し偽陽性者を減少させ、並びにcombination assay陰性者についても偽陰性率を減少させる方法を開発した。その目的のためにマハラノビス汎距離を用い、事後確率を計算させる方法(コンピュータ解析)を導入した。コンピュータ解析単独による陽性率は97.5%であり、その感度に関しては前回報告したstepwise discrimination analysis+超音波検査と同等であつた。しかし、特徴的なことはcombination assayのみで陽性を示した症例は3,550例も存在し、これらの症例は再検あるいは精密検査をしなければならなかつたが、今回のコンピュータ解析によりその数を1,121例と1/3以下に減少させることができたことである。

腫瘍マーカーを利用した検診を開始して3年後の1988年より徐々にI期卵巣癌症例が増加しつつ

あり、本検診の成果が反映されたものと考えられる。

人口350万人を有する静岡県では毎年100から120例の卵巣癌患者が新発生するが、本検診を受診した卵巣癌患者はその50%弱である。より多くの患者が検診を受けることによりI期癌の増加のみならず進行期癌の低下にまで結びつけることが可能であろう。

最近ではCA125の欠点である高い偽陽性率やムチン性癌での低い陽性率をカバーするような腫瘍マーカーが作成され、臨床応用されている。そのほとんどがムチン型糖鎖の母核構造を認識するモノクロナル抗体であり、sialyl Tn<sup>7)</sup>, CA72-4<sup>8)</sup>, CA54/61<sup>9)</sup>などが報告されており、新しい腫瘍マーカーを用いたコンピュータ解析も現在検討中である。また、卵巣癌患者のスクリーニング方法として、腫瘍マーカーを利用する方法以外に経腔超音波検査を利用する方法が考えられるが、両者の比較を行つた報告はまだ見当たらない。

平成3年6月22日現在、42,000検体の提出があり着実に成果を上げているが本検診を実施するためには現在5,500円の患者負担を必要としているので、子宮癌検診のような行政面でのバックアップを期待する。

稿を終えるにあたり日本母性保護協会静岡県支部、日本産科婦人科学会静岡県地方部会がん対策委員会のメンバーである長野寿久先生、青木高久先生、青木 智先生、今西克彦先生、稲本 裕先生、内野修平先生、岡本美枝先生、甲斐一郎先生、印牧義孝先生、交告益朗先生、後藤忠雄先生、小林隆夫先生、佐橋 徹先生、鈴木昭夫先生、関野章一先生、高倉 清先生、中條 健先生、前川岩夫先生、杉村 基先生、並びに本検診に参加していただいた静岡県産婦人科の先生方に感謝いたしますとともに、コンピュー

タ入力及び追跡調査を行つている大石満恵さん、佐藤浩子さんに深謝いたします。

#### 文 献

1. 有馬 哲, 石村貞夫: 多変量解析のはなし. 150, 東京図書, 東京, 1987.
2. 小林 浩, 成瀬寛夫, 三宅若葉, 山下美和, 朝比奈俊彦, 住本和博, 小林隆夫, 早田 隆, 寺尾俊彦, 川島吉良, 長野寿久: 卵巣癌患者早期発見のための field trial. 産婦の実際, 36: 1027, 1987.
3. 小林 浩, 住本和博, 寺尾俊彦, 川島吉良, 甲田 誠: 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル. 日産婦誌, 41: 1743, 1989.
4. 小林 浩, 住本和博, 寺尾俊彦, 川島吉良: 腫瘍マーカーによる卵巣悪性腫瘍の screening. 産と婦, 4: 985, 1989.
5. 小林 浩, 住本和博, 寺尾俊彦, 川島吉良: 腫瘍マーカーの数学的手法 (因子分析および多重判別関数式) による卵巣癌患者の血清学的診断. 日産婦誌, 41: 1903, 1989.
6. 小林 浩, 寺尾俊彦, 川島吉良, 甲田 誠: 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル. 産と婦, 55: 814, 1988.
7. Kjeldsen, T., Clausen, H., Hirohashi, S., Ogawa, T., Iijima, H. and Hakomori, S.: Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2-6 $\alpha$ -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn). *Cancer Res.*, 48: 2214, 1988.
8. Nozawa, S., Yajima, M., Kojima, K., Iizuka, R., Mochizuki, H., Sugawara, T., Iwamori, M. and Nagai, Y.: Tumor-associated mucin-type glycoprotein (CA54/61) defined by two monoclonal antibodies (MA54 and MA61) in ovarian cancers. *Cancer Res.*, 49: 493, 1989.
9. Thor, A., Gorstein, F., Ohuchi, N., Szpak, C.A. and Jhonston, W.W.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. *J.N.C.I.*, 76: 995, 1986.

(No. 7079 平3・9・9受付)