

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

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 住本 和博 寺尾 俊彦 川島 吉良

Serodiagnostic Tests by Factor Analysis and Stepwise Discriminating Analysis with Tumor Markers for the Detection of Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI, Kazuhiro SUMIMOTO, Toshihiko TERAO
and Yoshiro KAWASHIMA

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

概要 Cancer Antigen 125(CA 125), Tissue Polypeptide Antigen(TPA), Ferritin(Fr), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Alpha Fetoprotein (AFP) の5種類の腫瘍マーカーの combination assay のみならず, 因子分析や多重判別関数式等の数学的手法を駆使して卵巣癌に対する血清学的癌診断を行い, 画像診断による検出率との比較を行った。

Combination assay による卵巣癌患者の陽性率は75.2%(76/101)であり, 正常者の9.8%(693/7,097), 良性疾患の35.3%(1,107/3,139)に偽陽性を認め, とくに良性疾患の中では子宮内膜症が51.7%と非常に高い偽陽性率を示したのが特徴であった。卵巣癌と外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍との判別には数学的手法として因子分析が有用であり, CA 125, TPA, CA 125/TPA の3種類のパラメータを用いることにより combination assay で陽性を示した71例の卵巣癌のうちこの手法を用いて正しく癌と判別できたのは58例, 81.7%であった。一方, 上記の因子分析により外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍を正しく非癌と判別し得たのは84.8%であった。

次に combination assay で陰性を示した25例の卵巣癌を見逃さないために因子分析と多重判別関数式を作成した。因子分析の結果は Fr, TPA, Fr/TPA の3種類のパラメータを用いても25例中2例の卵巣癌を癌と正判別するにとどまった。さらに, 多重判別関数式を2種類 (Z_1 および Z_2) 適用することにより, 合計14例を癌と正判別することができた。しかし, この操作により偽陽性率は14.5%に認められた。

上記の血清学的診断に画像診断(超音波検査)を併用することにより卵巣癌患者を発見する方法を検討した。その結果, 内診で骨盤内腫瘍を認めた患者にはまず画像診断を行い, 卵巣腫瘍と診断された症例を対象に血清学的診断を行うようにすれば, 偽陰性率の低下をもたらさずに偽陽性率を約1/3に減少させることが可能であった。

Synopsis We measured five tumor markers simultaneously for serodiagnostic testing as a method for the early detection of ovarian cancer. To decrease both false negativity and false positivity in the results of combination assay, statistical analysis including factor analysis and stepwise discriminating function was applied in this study.

At least one of these tumor markers was detected as positive in 75.2% (76 of 101 patients) of sera from patients with ovarian cancer before treatment. Six hundred and ninety-three of 7,097 normal sera (9.8%) gave spuriously positive combination assay results. Falsely positive combination assay results were observed in 1,107 of 3,139 patients with benign disease, which could largely be attributed to the high CA125 values in patients with endometriosis.

On the basis of factor analysis in order to decrease false positivity, CA125, TPA, and CA125/TPA were selected as the best parameters for distinguishing between ovarian cancer and benign conditions including those pelvic endometriosis showing positive results in combination assays. Subsequently, the function

derived by factor analysis made possible the correct classification of 58 of 71 patients with ovarian cancer detected by combination assay, and 84.8% of pelvic endometriosis and benign ovarian tumor subjects were correctly classified into the non-cancer group.

Next, in order to decrease false negativity, statistical analysis was also applied. Malignancy could be correctly diagnosed by this procedure in 14 of 25 patients whose tumor was undetectable by combination assay, whereas of subjects without cancer 14.5% were erroneously classified into the ovarian cancer group.

In the search for the best method for accurately detecting ovarian cancer, we used image diagnosis (ultrasonography) in combination with serological diagnosis. This sequential application of these two diagnostic procedures proved to be a more effective approach for decreasing the incidence of false positive and false negative diagnosis.

Key words: Tumor marker • Combination assay • Factor analysis • Statistical discriminating analysis • Ovarian cancer

緒 言

モノクローナル抗体を利用した血清学的癌診断が実地臨床でも普及しはじめているが、検出率を上げればその反面偽陽性率も増加することは周知のごとくである¹⁾²⁾⁶⁾。腫瘍マーカー一般に共通した特徴として、早期癌における感度が低く、臨床進行期が進むにつれて陽性率が上昇するため、現時点では早期癌の発見のためではなく、むしろ癌患者における臨床経過の追跡、すなわち、病勢を反映するパラメータの一つとして利用することの方が多い¹⁾。

今回は、卵巢癌患者に関して現在測定可能な数種類の腫瘍マーカーを測定するのみならず、数学的手法を用いてすべての腫瘍マーカーが陰性でも癌と診断する方法、さらに偽陽性を減らす方法につき検討した。

方 法

1. 対象

昭和60年9月より静岡県下で実施している「卵巢がん検診」⁴⁾⁵⁾に提出された10,337症例の血清と浜松医科大学付属病院および関連病院で入院治療した116例の合計10,453例を用いて解析した。

対象症例の内訳は、健常非妊娠婦人、すなわち、内診正常者(正常者)が7,097例、子宮筋腫患者879例、子宮腺筋症が主体の子宮内膜症患者が302例、外性子宮内膜症が主体の子宮内膜症患者が91例、良性卵巢腫瘍患者が1,867例、上皮性卵巢癌患者が96例、胚細胞性悪性卵巢腫瘍が5例、子宮頸癌80例、子宮体癌36例である。

上皮性卵巢癌患者の内訳を以下に示す。臨床進行期分類はFIGO分類に従い、I期35例、II期14

例、III期39例、IV期8例であり、組織型は漿液性嚢胞腺癌51例、粘液性嚢胞腺癌31例、類中腎癌6例、類内膜癌5例、未分化癌3例であった。

2. 測定項目

腫瘍マーカーはすべてradioimmunoassayにて測定し、CA 125(セントコア社)、Tissue Polypeptide Antigen (TPA:第一ラジオアイソトープ社)、Ferritin(Fr:トラベノール社)、Carcinoembryonic Antigen (CEA:ロッシュ社)、Alpha Fetoprotein (AFP:ダイナボット社)の5種類を使用した。

3. 統計解析方法

統計解析は因子分析(factor analysis)および多重判別分析(stepwise discriminating analysis)を用いて行つた。

4. 画像診断

「卵巢がん検診」では内診で骨盤内腫瘤を認められた患者には、「原則として超音波検査を行う」ため、本稿でいう画像診断とは超音波検査をさす。

結 果

1. 各腫瘍マーカーの cut off 値 (表1)

表1 腫瘍マーカーの年齢別 cut off 値

	29歳以下	30から39歳	40から49歳	50から59歳	60から69歳	70歳以上
CA 125	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

M+2SD 値を各腫瘍マーカーの cut off 値とした。

Cut off 値の算出に用いた検体は内診正常者7,097例より得られた血清である。

内診正常者7,097例の血清を用いて cut off 値を求めた。各腫瘍マーカーの平均値+2×(標準偏差) (mean+2SD)を cut off 値としたが、いずれも年齢による変動を認めたため画一的に決めず、患者年齢を30歳未満, 30代, 40代, 50代, 60代, 70歳以上の6群に分類した。表1に示すように、CA 125, TPA, Fr, CEA の cut off 値は年齢による変動を認め、CA 125は閉経後に低下し、TPA, Fr, CEA は閉経後に上昇した。AFP は30代と60代に比較的高値を認めた。

2. 5種類の腫瘍マーカーの combination assay による各種婦人科疾患の陽性例 (表2)

5種類の腫瘍マーカーのどれか一つ以上が cut off 値以上を示した場合を combination assay 陽性とする。combination assay による卵巣癌患者の陽性例および陽性率は101例中76例、すなわち、75.2%と腫瘍マーカー単独の陽性率より上昇した。しかし、正常者の9.8%、良性疾患の35.3%に偽陽性を認め、とくに良性疾患の中では子宮内膜症が51.7%と非常に高い偽陽性率を示したのが特徴であった。これは子宮内膜症におけるCA 125の高い偽陽性率が原因であり、血清学的には卵巣癌と子宮内膜症の鑑別が必要なが示された。

表2 各種腫瘍マーカー単独および combination assay*における陽性例

disease	n	CA 125	TPA	Fr	CEA	AFP	Combination assay
Healthy subjects	7,097	467	306	357	294	0	693
Benign disease	3,139	754	687	156	199	0	1,107
uterine myoma	879	117	77	3	38	0	176
adenomyosis	302	144	117	10	11	0	160
pelvic endometriosis	91	31	58	38	3	0	43
benign ovarian tumor	1,867	462	435	105	147	0	728
Malignant disease							
uterine cervical cancer	80	19	43	30	19	0	48
endometrial cancer	36	12	22	14	5	0	23
epithelial ovarian cancer	96	61	50	38	20	0	71
germ cell cancer	5	2	3	3	0	5	5

*: Combination assay として CA 125, TPA, Fr, CEA, および AFP の5種類の腫瘍マーカーの測定を行った。Combination assay 陽性とはこの5種類の腫瘍マーカーのうちでどれか一つ以上が cut off 値を越えた場合をいう。

表3 Combination assay で陽性を示した卵巣癌患者71例の因子分析

ROTATED FACTOR PATTERN		VARIABLE					
	FACTOR 1	FACTOR 2	CA 125	TPA	Fr	CEA	AFP
			0.632	0.545	0.250	0.037	0.156
CA 125	0.781024	-0.148017					
TPA	0.717544	0.174656					
Fr	0.358789	0.348152					
CEA	-0.015739	0.190812					
AFP	-0.058921	-0.390138					
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> CA 125 \geq 300 or TPA \geq 110 </div>		卵巣癌 38/71 (53.5%) 良性疾患* 52/771 (6.7%)					
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> CA 125 < 300 and TPA < 110 </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> CA 125/TPA < 9.0 </div>	卵巣癌 20/33 良性疾患* 65/719				

以上より、因子分析により卵巣癌の58/71(81.7%)を癌と判別し、良性疾患*の117/771(15.2%)に偽陽性を認めた。

*: 良性疾患とは外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍患者のことである。

3. Combination assay で陽性を示した患者における卵巢癌患者と非癌患者の判別（偽陽性率を低下させる試み）

1) 因子分析による判別（表3）

5種類の腫瘍マーカーの combination assay で陽性を示した卵巢癌患者について因子分析を行った。その結果、各因子に対する因子負荷量として第一および第二が得られた。各因子の順序は設定された変数群に対して最も寄与の高い順に第一因子、第二因子となっている。共通性（communality）とは第一因子、第二因子で変数の分散の何%が説明されるかを表している。因子負荷量の絶対値0.4以上の変数を考慮すると、卵巢癌患者の第一因子はCA 125とTPAが高い因子負荷量を有していた。因子負荷量の符号を考慮して解釈を行うと、CA 125とTPAは共通の軸上にあり同期して変動するが、CEAやAFPとは異なつた軸上にあることが示された。すなわち、卵巢癌の組織型を考慮して解釈すると漿液性癌ではCA125が上昇する例が多いがCEA、AFPはCA 125との相関性はなく、一方、ムチン性癌ではCEAの上昇とCA 125とは無関係に、あるいは、逆に変動することを示唆していると解釈できる。

第一因子で卵巢癌患者71例のうちの84.5%が説明可能であり、共通性はCA 125が63.2%、TPAが54.5%と高値を示した。一方、combination assay で陽性を示した子宮腺筋症160例においては因子分析の結果、全体の61.3%が説明し得る第一因子では因子負荷量としてはCA 125のみ有用であり、さらに残りの30.1%を説明する第二因子では因子負荷量としてTPAが有用で、CA 125の共通性は62.8%、TPAは73.6%であつた。したがつて、卵巢癌と子宮腺筋症の両疾患においてCA 125は高値を示すため両者の判別にはむしろ不適當であつた。卵巢癌患者はCA 125とTPAが共通の軸上にあり同期して変動するが子宮腺筋症ではCA 125とTPAが逆の動きをする可能性が高い。

また、combination assay で偽陽性を示した外性子宮内膜症患者43例と良性卵巢腫瘍患者728例の合計771例について検討すると、その62.3%を説明し得る第一因子では因子負荷量としてCA 125

とFrが有用であり、残りの32.8%を説明する第二因子ではTPAが因子負荷量として有用で、共通性はCA 125 65.1%、TPA 59.9%、Fr 20.5%であつた。

以上より、卵巢癌と子宮内膜症を含めた良性卵巢腫瘍における両疾患の判別にはCA 125とTPAの変動の相違を比較検討すればよいことが示唆された。実地臨床では卵巢癌と外性子宮内膜症を含めた良性卵巢腫瘍との鑑別が問題となつてくる。そこで上記の因子分析にもとづき両疾患においてCA 125、TPA、およびCA 125/TPAを求めてヒストグラムを作成した結果、CA 125 \geq 300 U/mlあるいは、TPA \geq 110U/lという条件を設定すると、上皮性卵巢癌71例中38例、すなわち、53.5%を卵巢癌と認識し、外性子宮内膜症43例と良性卵巢腫瘍728例の合計771例中この条件を満たすのは52例、6.7%であつた。次に、CA 125<300 U/mlかつTPA<110U/lの場合は卵巢癌と外性子宮内膜症を含めた良性卵巢腫瘍の鑑別はCA 125とTPAの測定値のみからでは不可能であつた。そこで、CA 125/TPAという新しいパラメータを用いて両疾患を比較したところ、CA 125/TPA<9.0という条件を追加設定すると、残り33例の卵巢癌患者のうち、20例がこの条件を満足し、外性子宮内膜症を含んだ良性卵巢腫瘍の654例、84.8%は除外することが可能であつた。

結局、combination assay 陽性患者のうち、実地臨床で問題になる外性子宮内膜症を含めた良性卵巢腫瘍と卵巢癌との判別を因子分析により行うと、71例の上皮性卵巢癌患者のうち正しく癌と判別できたのは58例、81.7%であり、偽陰性率18.3%であつた。一方、上記の因子分析により外性子宮内膜症を含めた良性卵巢腫瘍を正しく非癌と判別したのは84.8%であつた。

2) 画像診断による判別（表4）

96例の卵巢癌患者のうちCombination assay で陽性を示したのは71例であり、その内訳はI期19例、II期8例、III期36例、IV期8例であり、画像診断で悪性を疑つたのはI期18例、II期10例、III期34例、IV期8例の合計70例で、表4に示す結果が得られた。すなわち、画像診断のみで卵巢癌患者の72.9

表4 血清学的診断および画像診断で検出される卵巣癌患者の内訳

	combination assay	画像診断	combination assay + 画像診断	combination assay + statistical analysis + 画像診断
I期 35	19	18	22	25
II期 14	8	10	11	13
III期 39	36	34	38	39
IV期 8	8	8	8	8
合計 96	71	70	79	85
偽陽性例 (1,958中)	771	388	864	959

偽陽性例は外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍の1,958例について検討した。

% (70/96) が癌と判定され、combination assay の陽性率74.0%とほぼ同等であった。

次に、combination assay で陽性を示した外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍771例中に画像診断で悪性を疑ったのは180例で、combination assay で陰性を示した中では画像診断で208例を癌と誤判別した。すなわち、偽陽性例は388例(19.8%)となり、因子分析による偽陽性率よりやや高値を示した。

4. すべての腫瘍マーカーが cut off 値未満を示した時の卵巣癌と非癌との判別 (偽陰性率を低下させる試み)

1) 因子分析および多重判別関数式による判別 (表5)

5種類すべての腫瘍マーカーが陰性の卵巣癌患者はI期16例、II期6例、III期3例の合計25例存在した(表4)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌6例、粘液性嚢胞腺癌15例、類内膜癌1例、類中腎癌2例、未分化癌1例で粘液性嚢胞腺癌の見逃しが多かった。この25例の卵巣癌患者を非癌患者と区別するための因子分析を検討した(表5)。対象症例の内訳 (combination assay 陰性患者) は卵巣癌患者25例、子宮筋腫患者は703例、子宮腺筋症患者は142例、外性子宮内膜症患者は48例、良性卵巣腫瘍患者は1,139例、および正常者は6,404例であり合計8,461例存在した。まず、卵巣癌の因子分析の結果、全体の59.6%を説明する第一因子ではCA 125とTPAがやはり有用であるが、cut off 値以上の場合と異なりCA 125とTPAはその符号が逆で共通の軸上にあるものの逆相関しながら変動することが判明した。第二因子ではFrが有用であり、共通性はTPAとFrがそれぞれ、62.8%、55.5%と高値を示した。一方、子宮筋腫、子宮腺筋症および外性子宮内膜症ではそれぞれ、FrとTPA、FrとCA 125、CEAとAFPが有用な腫瘍マーカーであった。

以上の因子分析の結果、Fr/TPA \geq 3.3という条件を追加すると、すべての腫瘍マーカーが陰性の

表5 Combination assay で陰性を示した卵巣癌患者25例の因子分析

ROTATED FACTOR PATTERN	VARIABLE		CA 125	TPA	Fr	CEA	AFP
FACTOR 1	FACTOR 2		0.334	0.628	0.555	0.094	0.095
CA 125	-0.576752	-0.031836					
TPA	0.786064	0.102725					
Fr	0.158460	0.727647					
CEA	-0.046639	0.303208					
AFP	-0.250783	0.179523					

Fr/TPA \geq 3.3	Actual group	Predicted group		
		卵巣癌	非癌	
	卵巣癌*1	2	23	25
	非癌*2	17	8,419	8,436
		19	8,442	8,461

*1: 卵巣癌は combination assay で陰性を示した25例である。

*2: 非癌は combination assay で陰性を示した内診正常者および良性疾患患者の8,436例である。

卵巢癌患者25例中2例, 8.0%をさらに卵巢癌と判定することが可能であった。一方, 非癌患者8,436例中この条件を満たすのは17例, 0.20%のみであった。しかし, $Fr/TPA < 3.3$ の場合は因子分析では卵巢癌と非癌の判別は不可能であることも確認された。

5種類すべての腫瘍マーカーが陰性の症例の中から卵巢癌患者を発見するためには上記の因子分析のみでは25例の卵巢癌患者のうち2例しか判別できず, 不十分な成績であったため他の統計学的手法として多重判別関数式を用いて検討した。Stepwise discriminating analysis を行うにあたり, 因子分析で卵巢癌と判定された2例を除く23例について解析を行った。卵巢癌患者23例とそれ以外の非癌患者8,436例(8,461例から卵巢癌25例を引いた数)についてまず, probability を人為的に1.0に近づけ, 偽陰性率を0にし得た時の判別式を求めた。解析の結果,

$$Z_1 = 0.025069 \times (TPA) + 0.029317 \times (Fr) - 0.823874 \times (CEA) - 1.529245$$

probability : 0.84で偽陰性を0にすることが可能となり, 非癌患者8,436例のうちこの条件で predictive group として非癌と判定された514例については卵巢癌の可能性は極めて低いものと考えられる。したがって, 非癌患者8,436例のうちから多重判別関数式 Z_1 によつて非癌と判定された514例を除いた7,922例について, あらためて卵巢癌患者23例との多重判別関数式を求めた。解析の結果,

$$Z_2 = 0.027521 \times (TPA) + 0.030897 \times (Fr) - 1.168968 \times (CEA) - 1.532058$$

probability : 0.4が得られ, この判別式を適用することにより combination assay と因子分析を組み合わせても陰性を示した卵巢癌患者23例中12例は癌と判定することが可能であった。一方, この式を適用した時の偽陽性例は1,220例であった。

因子分析と多重判別関数式を施行した結果, combination assay で陰性を示した卵巢癌25例中14例, 56.0%を癌と判別し, 偽陽性は非癌8,436例中1,220例, 14.5%であった。

表6 Combination assay と画像診断における卵巢癌陽性例の関係

		Combination assay					
		非癌	癌				
画像診断	非癌	I	13(3)* ¹	I	4	I	17
		II	3(2)* ²	II	1	II	4
		III	1(1)* ³	III	4	III	5
		IV	0	IV	0	IV	0
	癌	I	3	I	15	I	18
		II	3	II	7	II	10
		III	2	III	32	III	34
		IV	0	IV	8	IV	8
		I	16	I	19	I	35
		II	6	II	8	II	14
		III	3	III	36	III	39
		IV	0	IV	8	IV	8

*¹: 因子分析と多重判別関数式により13例のI期癌のうち3例は癌と正判別された。

*²: 因子分析と多重判別関数式により3例のII期癌のうち2例は癌と正判別された。

*³: 因子分析と多重判別関数式により1例のIII期癌は癌と正判別された。

2) 画像診断による判別 (表6)

Combination assay で偽陰性を示した25例の卵巢癌患者のうち画像診断で癌を疑つたのはI期3例, II期3例, III期2例の合計8例であり, 残りの17例は画像診断でもなお癌を見逃した。

5. 画像診断と腫瘍マーカーの組み合わせによる卵巢癌患者の検出率 (表4, 6)

上皮性卵巢癌96例中, 画像診断のみでは70例の陽性例が認められ, combination assay による陽性例71例とほぼ同じ陽性率であった。画像診断に combination assay を組み合わせた時の陽性例は79例になり, さらに因子分析と多重判別関数式を組み合わせた時の陽性例は85例に上昇したが, なお, 偽陰性例は11例認められた。その11例の内訳はI期10例(Ia期5例, Ic期5例), IIc期1例であり, 組織型は漿液性嚢胞腺癌2例, 粘液性嚢胞腺癌7例, 類中腎癌1例, 未分化癌1例であった。

考案

昭和60年9月から昭和62年12月までに「卵巢がん検診」で125例の卵巢癌患者が登録され, これらの患者の術前診断を調査したところ, 84例は術前に卵巢癌と診断されたが, 41例は非癌と診断され

ていた。すなわち、卵巣癌患者の約1/3の症例は内診および超音波検査では癌を見逃してしまうことになる。そこでわれわれは腫瘍マーカーを利用した卵巣癌早期発見の方法を検討し、combination assayのみならず数学的手法を用いて卵巣癌を発見する方法を検討してきた⁴⁾⁵⁾。

今回使用した腫瘍マーカーは、現在日常臨床で使用可能なCA 125, TPA, Fr, CEA, AFPの5種類を選択した。上皮性卵巣癌におけるAFP陽性例は皆無であったが、実地臨床では胚細胞性悪性卵巣腫瘍の見逃しが多いため、その見逃しをなくするためにAFPを組み入れて解析した。

今回検討したのは、① combination assayで陽性を示した症例で卵巣癌と子宮内膜症を含む非癌患者を鑑別する方法、②偽陰性を示した卵巣癌を他の非癌患者と判別する方法、である。これらの問題を解決するためには数学的手法、すなわち、因子分析と多重判別関数式の両者を駆使し、統計学的に処理することが必要である³⁾⁷⁾⁸⁾。

①に関してはcombination assayで陽性を示した症例を全例癌と仮定すると子宮内膜症による高い偽陽性率のため子宮内膜症を癌と誤判別する頻度が極めて高い。そこで画像診断を行わずに因子分析を行うと、combination assayで陽性を示した卵巣癌71例中58例、81.7%は癌と正判別するが、13例、18.3%は非癌と誤判別したため、数学的手法を行っても両者を完全に判別することはできない。実地臨床で卵巣癌との鑑別が必要になってくるのは子宮内膜症のうちで、子宮腺筋症ではなくて外性子宮内膜症であり、また、良性卵巣腫瘍もその対象になる。画像診断との比較を行うと、外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍の1,958例中combination assayでは771例(39.4%)の偽陽性例が存在したが、画像診断では388例(19.8%)にとどまり、偽陽性を減らすためには画像診断の方が優れていた。

次に問題になるのは、すべての腫瘍マーカーが陰性を示した卵巣癌の取扱いであり、今回の検討でも96例の上皮性卵巣癌のうち25例はすべての腫瘍マーカーが陰性であった。偽陰性を減らすためにはやはり数学的手法に頼らざるを得ないが、

combination assayで偽陰性を示した25例中2例は因子分析により、さらに多重判別関数式により12例の合計14例、56.0%が癌と判別することができた。しかし、この解析により1,220例、14.5%の非癌患者も癌と誤判別してしまい、2次検診でこれらの非癌患者を除外しなければならなかつた。すなわち、すべてのマーカーがcut off値以下を示した8,461例中、数学的手法により1,234例が癌と判定され、この中に14例の卵巣癌患者を発見できた。最終的には検診を受けた10,337例のうちcut off値以下で癌と判定された1,234例とcut off値以上で癌と判定された1,876例の合計3,110例のうち90例の癌患者(cut off値以下の群から上皮性卵巣癌患者14例、cut off値以上の群から上皮性卵巣癌患者71例と胚細胞性卵巣癌5例)が発見されたことになる。

Cost and performanceが無視できるなら、内診正常者を含めた全例に腫瘍マーカーを利用した数学的判別を行うべきであり、われわれは実際に内診正常者からも卵巣癌患者を発見している⁴⁾⁵⁾。しかし、実地臨床では内診で骨盤内腫瘍を認めた症例に対してまず画像診断を行い、腫瘍が子宮か卵巣かを鑑別し、子宮筋腫と子宮腺筋症を除外し、外性子宮内膜症を含む良性卵巣腫瘍患者について腫瘍マーカーを利用した判別を行うべきであろう。この方法によれば、959例の偽陽性例(表4)を除外することにより90例の卵巣癌患者(上皮性卵巣癌85例、胚細胞性卵巣悪性腫瘍5例)が発見されることになる。画像診断と腫瘍マーカーを組み合わせた本法は偽陰性率の低下をもたらさずに偽陽性率を約1/3に減らすことが可能であり、卵巣癌患者発見のために有効な手段であると思われる。

稿を終えるに臨み、腫瘍マーカーの測定等でお世話になった大塚アッセイ研究所の方々に厚くお礼申し上げます。また、今回測定した血清の大部分は静岡県下で実施している「卵巣がん検診」に提出された検体を用いた解析であり、日産婦静岡県地方部会がん対策委員(委員長:甲田 誠先生)の諸先生に深謝いたします。

文 献

1. 稲葉憲之, 深沢一雄, 高見沢裕吉: 卵巣腫瘍マーカーにおける腫瘍マーカーの信頼性. 産と婦, 55:

- 853, 1988.
2. 石田 充, 新井淳代, 飯塚満治, 神尾進之: 腫瘍マーカーのコンビネーションアッセイ. 医学と薬学, 13: 1581, 1985.
 3. 木村英三: 腫瘍マーカーcombination assay への多変量解析法(CAMPAS)の応用. 産婦人科診断上の問題点, 209, 診断と治療社, 東京, 1988.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 三好 端: 卵巣腫瘍の血清学的診断法に関する研究—良・悪性鑑別について—. 医学研究, 57: 265, 1987.
 7. 寺島芳輝, 佐々木寛, 木村英三, 横山志郎: 卵巣癌の臨床, 34: 1427, 1988.
 8. Yabushita, H., Masuda, T., Ogawa, A., Noguchi, M. and Ishihara, M.: Combination assay of CA125, TPA, IAP, CEA, and Ferritin in serum for ovarian cancer. Gynec. Oncol., 29: 66, 1988. (No. 6647 平1・7・11受付)