

腫瘍マーカーを利用した卵巣癌患者の血清学的診断

—診断効率の点から—

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

Diagnostic Value of Serological Tumor Marker
Tests in Patients with Ovarian CancerHiroshi KOBAYASHI, Kazuhiro SUMIMOTO,
Toshihiko TERAO and Yoshiro KAWASHIMA*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 卵巣癌患者を早期発見するための血清学的癌診断における腫瘍マーカーの有用性を診断効率の点から検討した。すなわち、8種類の腫瘍マーカー、CA 125, SLX, CA 72-4, TPA, Fr, CEA, CA 19-9, SCCを測定してどの組合せが最良の診断効率を示すかを検討した。なお、診断効率を sensitivity × specificity により計算した。

単独の腫瘍マーカーではCA 125の診断効率が0.50と最適であった。2種類の腫瘍マーカーではCA 125とCA 72-4の組合せが診断効率0.53と最高値を示した。3種類の腫瘍マーカーではCA 125, CA 72-4とSLXの組合せが0.65と最良の診断効率であった。4種類の腫瘍マーカーではCA 125, CA 72-4, SLXとCA 19-9の組合せが診断効率0.63を示した。5種類の腫瘍マーカーではCA 125, CA 72-4, SLX, CA 19-9とTPAの組合せが診断効率0.59を示した。6種類の腫瘍マーカーではCA 125, CA 72-4, SLX, CA 19-9, TPAとFrの組合せが診断効率0.53を示した。7種類ではCA 125, CA 72-4, SLX, CA 19-9, TPA, FrとCEAの組合せの診断効率が0.51を示した。8種類全部を組合せると診断効率は0.51と低下した。

すなわち、卵巣癌患者の早期発見における腫瘍マーカー測定のコストパフォーマンスを考えると、腫瘍マーカーの種類が増えるほどsensitivityは上昇するがspecificityが低下するため、現時点ではCA 125, CA 72-4, SLXの3種類の腫瘍マーカーを用いるのが診断効率の点で最良のcombination assay (sensitivity 90.3%, specificity 72.1%) であると結論できた。

Synopsis The usefulness of tumor markers in serodiagnosis of cancer designed to detect ovarian cancer at an early stage was evaluated from the point of view of their diagnostic value. Namely, eight tumor markers, CA125, SLX, CA72-4, TPA, Fr, CEA, CA19-9, and SCC, were determined and studied to find the combination that would yield the optimal diagnostic value. For this purpose, the diagnostic value was calculated from sensitivity × specificity.

As a single tumor marker CA125 proved optimal with a diagnostic value of 0.50. The higher value, 0.53, was obtained as the diagnostic value from the combination of two tumor markers, CA125 and CA72-4. When three tumor markers were combined, CA125, CA72-4 and SLX gave an optimal diagnostic value of 0.65. In the combination of four tumor markers, CA125, CA72-4, SLX and CA19-9 gave a diagnostic value of 0.63. In the five marker combination CA125, CA72-4, SLX, CA19-9 and TPA worked well and had a diagnostic value of 0.59. When the markers were increased to six types, CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA and Fr provided a combination with 0.53 as the diagnostic value. In the seven marker combination CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Fr and CEA gave a diagnostic value of 0.51. The efficiency declined to 0.51 when eight tumor markers were combined.

When cost performance in the measurement of tumor markers for early detection of ovarian cancer is taken into account, a dilemma arises in that the increase in the number of tumor markers used is accompanied by higher sensitivity and lower specificity. All told, it was concluded that the combination of three tumor markers, CA125, CA72-4 and SLX, would provide an optimal combination assay (90.3% of sensitivity and 72.4% of specificity) in terms of the current level of diagnostic value.

Key words: Tumor marker • Ovarian cancer • Serodiagnostic test

緒 言

卵巣癌の血清学的癌診断の一つに腫瘍マーカーがあり、combination assayを行えば画像診断と比較しても遜色のない診断能力を有しており、われわれは以前よりcombination assayによる卵巣癌患者の判別および数学的手法の応用¹⁾による偽陰性率低下の方法について検討を加えてきた。その結果、各種の腫瘍マーカーが陰性でも癌と判別するための判別式の作成に成功し、この解析を利用し早期発見のための手段として実地臨床で応用している^{4)~6)}。

一方、combination assayに使用する腫瘍マーカーの種類を増やせば当然、偽陽性率も上昇し、二次スクリーニングを行う患者が増えるため癌の診断効率が低下する²⁾⁷⁾。Combination assayで陰性を示した患者の中から正確に癌患者のみを判別することは因子分析や多重解析判別式を利用しても非常に困難である。それは、実際の卵巣癌患者の発生が非常に低く(人口350万人の静岡県では昭和62年に128人の卵巣癌患者が新発生したので、単純に計算すると女性14,000人に1人の割合で卵巣癌患者が発生するのでprobabilityは0.00007になる)、統計処理上probabilityが0に近いと、1人の卵巣癌患者を発見するために多数の非癌患者を癌と誤判別してしまうからである。

そこで今回は測定可能な8種類の腫瘍マーカー、CA 125(Cancer Antigen 125)、SLX(Sialyl Le^x-i)、CA 72-4、TPA (Tissue Polypeptide Antigen)、Fr (Ferritin)、CEA (Carcinoembryonic Antigen)、CA 19-9、およびSCCを測定して、どの腫瘍マーカーを組合せてcombination assayを行うのが癌の診断効率达到最も有用であるかを検討した。

対象および方法

1. 対象は健常非妊婦(以下正常者と略す)87例、子宮筋腫53例、子宮腺筋症34例、外性子宮内膜症21例、良性卵巣腫瘍63例、卵巣癌165例(漿液性嚢胞腺癌80例、ムチン性嚢胞腺癌69例、類内膜癌9例、類中腎癌7例)であり臨床進行期別分類では、I期58例、II期25例、III期66例、およびIV期16例(である)について検討した。患者血清は昭和60年

9月より静岡県下で実施している「卵巣がん検診」⁴⁾⁵⁾受診者より得られたものと浜松医科大学付属病院に入院治療した患者血清を用いた。また、正常者以外は全例組織学的に診断の確定した症例である。

2. 測定方法は8種類の腫瘍マーカー、CA 125(セントコア社)、SLX(大塚アッセイ研究所)、CA 72-4(セントコア社)、TPA(第一ラジオアイソトープ)、Fr(トラペノール社)、CEA(ダイナボット社)、CA 19-9(セントコア社)、SCC(ダイナボット社)をすべてradioimmunoassayにより測定した。

3. 8種類の腫瘍マーカーの組合せを計算すると、それぞれ単独が8通り、2種類ずつの組合せが28通り、3種類ずつの組合せが56通り、4種類ずつの組合せが70通り、5種類ずつの組合せが56通り、6種類ずつ組合せが28通り、7種類ずつの組合せが8通り、8種類の組合せが1通りであり、全部で255通りの組合せについて診断効率を検討した。診断効率が高いとはsensitivityとspecificityの両者が高いことが要求されるため、sensitivity × specificityをそれぞれ求め比較した。

結 果

1. 各腫瘍マーカー単独の陽性率

1) CA 125

正常者87例の血清CA 125値の平均値±標準偏差(M±SD)は13.9±11.0U/mlであり、M±2SDは35.9U/mlとなり、これをcut off値とした。その結果、正常者の偽陽性は5例、5.7%であり良性疾患患者171例の偽陽性率は、29.8%と比較的高値を示した。この原因として子宮腺筋症61.8%と外性子宮内膜症38.1%の高い偽陽性率が考えられる。また卵巣癌患者165例の陽性率は105例、63.6%であり(表1)、臨床進行期別に検討するとI期28例、48.3%、II期14例、56.0%、III期51例、77.3%およびIV期12例、75.0%であつた(表2)。次に組織型別に比較すると漿液性嚢胞腺癌が67例、83.8%、ムチン性嚢胞腺癌が29例、42.0%、類内膜癌が6例、66.7%、および類中腎癌が3例、42.9%であつた(表3)。

表1 各腫瘍マーカーの cut off 値以上を示す比率

腫瘍マーカー	正常者 (87例)	良性疾患患者 (171例)	卵巣癌患者 (165例)
CA 125	5(5.7%)	51(29.8%)	105(63.6%)
SLX	3(3.4%)	26(15.2%)	81(49.1%)
CA 72-4	1(1.1%)	20(11.7%)	86(52.1%)
TPA	4(4.6%)	37(21.6%)	86(52.1%)
Fr	4(4.6%)	9(5.3%)	65(39.4%)
CEA	3(3.4%)	11(6.4%)	34(20.6%)
CA 19-9	5(5.7%)	41(24.0%)	86(52.1%)
SCC	0(0.0%)	3(1.8%)	25(15.2%)

表2 卵巣癌患者における各腫瘍マーカーの臨床進行期別陽性率

腫瘍マーカー	卵巣癌患者			
	I期	II期	III期	IV期
CA 125	48.3	56.0	77.3	75.0
SLX	31.0	40.0	60.6	81.3
CA 72-4	43.1	48.0	57.6	68.8
TPA	24.1	40.0	65.2	81.3
Fr	19.0	32.0	48.5	87.5
CEA	13.7	16.0	24.2	37.8
CA 19-9	46.6	40.0	56.1	75.0
SCC	10.3	20.0	12.1	37.5

数値はすべて%表示である。

表3 卵巣癌患者における各腫瘍マーカーの組織型別陽性率

腫瘍マーカー	卵巣癌患者			
	漿液性	ムチン性	類内膜	類中腎
CA 125	83.8	42.0	66.7	42.9
SLX	52.5	39.1	66.7	85.7
CA 72-4	36.3	73.9	44.4	28.6
TPA	52.5	46.4	33.3	42.9
Fr	25.0	50.7	88.9	28.6
CEA	8.8	31.9	44.4	14.3
CA 19-9	50.0	52.2	77.8	42.9
SCC	13.4	14.5	22.2	28.6

数値はすべて%表示である。

2) SLX

正常者87例のM±SDは21.9±8.1U/mlであり、cut off 値を38.1U/mlとした。その時の正常者の偽陽性は3例、3.4%であり良性疾患患者171例の偽陽性率は15.2%であった。CA 125にくらべると子宮腺筋症および外性子宮内膜症の偽陽性率はそれぞれ、32.4%および23.8%と低下した。卵

巣癌患者の陽性率は49.1%であり(表1)、臨床進行期ではI期31.0%、II期40.0%、III期60.6%およびIV期81.3%と臨床進行期が進むにつれてその陽性率も上昇した(表2)。組織型別では漿液性嚢胞腺癌52.5%、ムチン性嚢胞腺癌39.1%、類内膜癌66.7%、および類中腎癌85.7%であった(表3)。

3) CA 72-4

正常者のM±SDは、2.2±0.8U/mlであり、cut off 値を3.8U/mlとすると、正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ、1.1%および11.7%と他の腫瘍マーカーより低値を示した。一方、卵巣癌患者の陽性率は52.1%であり(表1)、臨床進行期別にはI期43.1%、II期48.0%、III期57.6%およびIV期68.8%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌36.3%、ムチン性嚢胞腺癌73.9%、類内膜癌44.4%、および類中腎癌28.6%であった(表3)。

4) TPA

正常者のM±SDは64.3±22.8U/lであり、cut off 値を109.1U/lとすると、正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ、4.6%および21.6%であった。一方、卵巣癌患者の陽性率は52.1%であり(表1)、臨床進行期別にはI期24.1%、II期40.0%、III期65.2%およびIV期81.3%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌52.5%、ムチン性嚢胞腺癌46.4%、類内膜癌33.3%、および類中腎癌42.9%であり組織型別陽性率に特徴は認められなかった(表3)。

5) Fr

正常者のM±SDは50歳未満で49.9±18.3ng/ml、50歳以上で74.9±22.3ng/mlであり、cut off 値をそれぞれ86.5および119.5ng/mlとすると、正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ、4.6%および5.3%であった。一方、卵巣癌患者の陽性率は39.4%であり(表1)、臨床進行期別にはI期19.0%、II期32.0%、III期48.5%およびIV期87.5%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌25.0%、ムチン性嚢胞腺癌50.7%、類内膜癌88.9%、および類中腎癌28.6%であり組織型別には類内膜癌とムチン性嚢胞腺癌に高値を認めた(表3)。

表4 腫瘍マーカーの組合せとその診断効率

腫瘍マーカーの組合せ	最良の診断効率を得るための腫瘍マーカーの組合せ	診断効率	sensitivity	specificity
1種類 8通り	CA125	0.50	0.64	0.78
2種類 28通り	CA125, CA72-4	0.53	0.72	0.75
3種類 56通り	CA125, CA72-4, SLX	0.65	0.90	0.72
4種類 70通り	CA125, CA72-4, SLX, CA19-9	0.63	0.93	0.67
5種類 56通り	CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA	0.59	0.96	0.55
6種類 28通り	CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Fr	0.53	0.98	0.54
7種類 8通り	CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Fr, CEA	0.51	0.99	0.52
8種類 1通り	CA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Fr, CEA, SCC	0.51	0.99	0.51

6) CEA

正常者の $M \pm SD$ は $1.9 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ であり, cut off 値を 4.9 ng/ml とすると, 正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ, 3.4%および6.4%であった。一方, 卵巢癌患者の陽性率は20.6%であり(表1), 臨床進行期別にはI期13.7%, II期16.0%, III期24.2%およびIV期37.8%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌8.8%, ムチン性嚢胞腺癌31.9%, 類内膜癌44.4%, および類中腎癌14.3%であり組織型別には類内膜癌とムチン性嚢胞腺癌に高値を認めた(表3)。

7) CA 19-9

正常者の $M \pm SD$ は $10.9 \pm 13.1 \text{ U/ml}$ であり, cut off 値を 37.1 U/ml とすると, 正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ, 5.7%および24.0%であり, 良性疾患では子宮内膜症が高値を示した。一方, 卵巢癌患者の陽性率は52.1%であり(表1), 臨床進行期別にはI期46.6%, II期40.0%, III期56.1%およびIV期75.0%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌50.0%, ムチン性嚢胞腺癌52.2%, 類内膜癌77.8%, および類中腎癌42.9%であり組織型別陽性率に特徴は認められなかった(表3)。

8) SCC

正常者の $M \pm SD$ は $1.6 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ であり, cut off 値を 2.4 ng/ml とすると, 正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ, 0.0%および1.8%であった。一方, 卵巢癌患者の陽性率は15.2%であり(表1), 臨床進行期別にはI期10.3%, II期20.0%, III期12.1%およびIV期37.5%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌13.4%, ム

チン性嚢胞腺癌14.5%, 類内膜癌22.2%, および類中腎癌28.6%であり正常および良性疾患における偽陽性率は低いが, 卵巢癌の陽性率も低く単独では癌の診断には不適當であった。

2. 腫瘍マーカーの診断効率が最も高い組合せを計算した結果を以下に示す(表4)。

まず, 1種類の腫瘍マーカーではCA125のsensitivityが105/165でspecificityは202/258であるため診断効率は $105/165 \times 202/258 = 0.50$ で8通りの中では一番高い値を示した。2種類の腫瘍マーカーではCA125とCA72-4の組合せであり, $118/165 \times 193/258 = 0.53$ となつた。3種類の腫瘍マーカーではCA125とCA72-4とSLXの組合せであり, $149/165 \times 186/258 = 0.65$ となつた。4種類の腫瘍マーカーではCA125, CA72-4, SLXとCA19-9の組合せであり, $154/165 \times 174/258 = 0.63$ となつた。5種類の腫瘍マーカーではCA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPAの組合せであり, $159/165 \times 157/258 = 0.59$ となつた。6種類の腫瘍マーカーではCA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Frの組合せであり, $161/165 \times 140/258 = 0.53$ となつた。7種類の腫瘍マーカーではCA125, CA72-4, SLX, CA19-9, TPA, Fr, CEAの組合せであり, $163/165 \times 133/258 = 0.51$ となつた。8種類の腫瘍マーカー全部では, $163/165 \times 132/258 = 0.51$ となつた。

したがって, 診断効率の点から比較すると3種類の腫瘍マーカー(CA125とCA72-4とSLX)の組合せが最良であることが証明された。

考案

卵巢癌の血清学的癌診断における腫瘍マーカー

の有用性はすでに知られているが、現時点では稲葉ら²⁾が述べているように、癌の早期発見のためよりは、癌患者の経過観察や再発のモニタリングに使用する場合が多い。癌患者の経過観察のためには、可能な限り多くの腫瘍マーカーを術前に測定し、高値を示した腫瘍マーカーを利用して追跡すればよい³⁾。しかし、治療後正常範囲に戻ったままで再発とともに他の腫瘍マーカーが上昇するという現象が存在することも常に考慮しなければならない。

一方、早期発見のために利用する場合には sensitivity と specificity の両者とも高い腫瘍マーカーを選択しなければならない。しかし、現在そのような腫瘍マーカーは卵巣癌においては皆無であると言わざるを得ない。Sensitivity の比較的高いものとして CA 125⁸⁾が存在するが、組織型では非ムチン性癌に限り陽性率が高く、その反面、specificity は低く、妊娠や良性疾患における偽陽性率がかなり高値を示す欠点がある。一方、specificity が高いものとして SLX¹⁾や CA 72-4⁹⁾¹⁰⁾があるが単独の腫瘍マーカーとしては sensitivity は必ずしも満足できない。そこで数種類の腫瘍マーカーを組合せて sensitivity を上げる工夫を行っているのが現状であるが、前述のごとく偽陽性率も上昇し specificity が低下する欠点がある。

癌の早期発見のための集団検診を行う条件として、早期発見の方法が確立していること、cost performance が妥当であること、検査法が簡単でどこでもできること等が重要な点である。卵巣癌の早期発見の手段としては単なる腫瘍マーカーの combination assay では不十分であるため²⁾³⁾⁷⁾、われわれは数学的統計処理により偽陰性の問題を解決する努力をしている¹¹⁾。

そこで今回は、測定可能な 8 種類の腫瘍マーカー、すなわち、CA 125, SLX, CA 72-4, CA 19-9, TPA, Fr, CEA, SCC を利用して診断効率²⁾を上げるための最良の組合せを求めため、sensitivity × specificity の値を診断効率として計算した²⁾。

腫瘍マーカー単独から 8 種類の組合せまで合計 255通りがあつた。腫瘍マーカー単独の場合から

CA 125, SLX と CA 72-4 の 3 種類の組合せまでは診断効率が 0.50 から 0.65 まで漸増したが、それ以上の組合せを行つても診断効率は漸減するばかりであり、8 種類の腫瘍マーカーを組合せると診断効率は 0.51 に低下した。

したがつて、今回検討した 8 種類の腫瘍マーカーでは CA 125, SLX と CA 72-4 の 3 種類の腫瘍マーカーを測定するのが最良の診断効率を得られたが、sensitivity 90.3%, specificity 72.1% が限界であつた。

稲葉ら²⁾は、CA 125, TPA, CEA, Fr, SP₁, SP₃ の 6 種類の腫瘍マーカーを利用した血清学的癌診断を行い、最良の診断効率を示すのは CA 125, TPA, SP₃ の combination assay であり、sensitivity 84%, specificity 60%, 診断効率 0.504 であつたと報告している。

われわれが現在静岡県下で実施している卵巣癌検診⁴⁾⁵⁾に使用した腫瘍マーカーは CA 125, TPA, Fr, CEA, AFP, PPA の 6 種類であり、今回と同様の方法で診断効率を求めると、正常者 7,097 例中偽陽性 693 例、良性疾患 3,139 例中偽陽性 1,107 例、卵巣癌 96 例中偽陰性 25 例であり、sensitivity = 71/96, specificity = [(7,097 - 693) + (3,139 - 1,107)] / (7,097 + 3,139) で診断効率は 0.61 となり比較的良好な成績が得られた。さらに、線形判別式⁴⁾⁵⁾を適用することにより偽陰性 25 例中 9 例は癌と判定することができ診断効率を 0.69 まで上昇させることができた。すなわち、卵巣癌の早期発見のための手段として腫瘍マーカーの combination assay だけでは卵巣癌患者の約 10% に見逃しが存在し、偽陽性は約 28% に認められることになる。そこでわれわれは卵巣癌の偽陰性を減らすために数学的統計処理を行い線形判別式を作成し、偽陰性を減らす工夫を行つている。将来はこのような数学的手法を利用した卵巣癌患者の早期発見が行われるものと思われる。一方、現在の卵巣癌検診で発見された患者の cost performance は現在約 67 万円であるが、診断効率の点から現在の 6 種類の腫瘍マーカーをさらに限定すれば卵巣癌検診で癌患者を発見するための費用はさらに減少させることができる。

文 献

1. 井村裕夫, 遠藤治郎, 大倉久直, 石井 勝, 有吉寛, 阿部令彦, 正宗 研, 西本幸男, 福士泰夫, 折笠精一, 箱森仙一郎, 神奈木玲児: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (2). 各種悪性および非悪性患者血液の測定結果. 癌と化療, 14: 1322, 1987.
2. 稲葉憲之, 深沢一雄, 高見澤裕吉: 卵巣腫瘍における腫瘍マーカーの信頼性. 産と婦, 55: 853, 1988.
3. 石田 充, 荒井淳代, 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.
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. 小林隆夫, 小林 浩, 前田 真, 住本和博, 早田隆, 寺尾俊彦, 川島吉良, 真坂美智子: 6つの腫瘍マーカー, すなわち, CA125, TPA, Ferritin, CEA, AFP, PPA の combination assay による婦人科悪性腫瘍患者の判別—特に早期卵巣悪性腫瘍患者発見のために—. 産婦血液, 9: 521, 1985.
7. 三好 端: 卵巣腫瘍の血清学的診断法に関する研究. 一良・悪性鑑別について—. 医学研究, 57: 265, 1987.
8. Bast, R.C. Jr., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L.M., Colvin, R.B. and Knapp, R.C.: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest., 68: 1331, 1981.
9. Colcher, D., Hand, P.H., Nuti, M. and Schlom, L.: A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 78: 3199, 1981.
10. Johnson, V.G., Schlom, J., Paterson, A.J., Bennett, J., Magnani, J.L. and Colcher, D.: Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res., 46: 850, 1986.
11. 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. 6604 平1・5・9受付)