

卵巣癌診断における CA54/61の評価 — 5 施設の共同研究結果を中心に—

¹⁾慶應義塾大学医学部産婦人科²⁾慈恵会医科大学産婦人科³⁾千葉大学医学部産婦人科⁴⁾東京医科大学産婦人科⁵⁾国立がんセンター内科

野沢 志朗¹⁾ 矢島 正純¹⁾ 宇田川康博¹⁾ 木口 一成¹⁾
 飯塚 理八¹⁾ 木村 英三²⁾ 寺島 芳輝²⁾ 稲葉 憲之³⁾
 高見沢裕吉³⁾ 根岸 能之⁴⁾ 秋谷 清⁴⁾ 大倉 久直⁵⁾

The Evaluation of CA54/61 in the Diagnosis of Ovarian Cancer —With Special Reference to the Cooperative Results of 5 Institutes—

Shiro NOZAWA¹⁾, Masazumi YAJIMA¹⁾, Yasuhiro UDAGAWA¹⁾,
 Kazushige KIGUCHI¹⁾, Rihachi IIZUKA¹⁾, Eizo KIMURA²⁾,
 Yoshiteru TERASHIMA²⁾, Noriyuki INABA³⁾, Hiroyoshi TAKAMIZAWA³⁾,
 Yoshiyuki NEGISHI⁴⁾, Kiyoshi AKIYA⁴⁾ and Hisanao OHKURA⁵⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Chiba University, Chiba⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College, Tokyo⁵⁾Department of Internal Medicine, National Cancer Center, Tokyo

概要 高分子ムチン糖蛋白上の糖鎖を認識する2種類のモノクローナル抗体 MA54および MA61を、それぞれビーズ不溶化抗体、HRP 標識抗体として用いた1 step double determinants enzyme-immunoassay (キット名: MKS-15) により、本測定系の認識する抗原 (CA54/61と命名) 量を5施設の血清を対象に測定した。対象とした被検血清は、健常人348症例、卵巣腫瘍患者359症例、子宮腫瘍352症例、妊婦318症例、婦人科以外の疾患133症例の計1,510例である。その結果、MKS-15の同時および測定日間再現性のCVは2.5~7.5%であり、添加回収試験、希釈試験も満足のいく結果で、血清測定系として信頼に足るものであることが判明した。また健常人のCA54/61値は女性で高値を示す傾向が見られたので、女性の測定値を基に本測定系のカットオフ値を20U/ml (=平均値+3SD) に設定した。各種疾患におけるCA54/61値を測定したところ、卵巣癌で56% (106例/189例) と最も高い陽性率が得られたので、各種卵巣腫瘍におけるCA54/61値を測定したところ、漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、類中腎癌、類内膜癌、未分化癌、転移癌の各陽性率は各々63% (45/72), 55% (21/38), 52% (12/23), 38% (6/16), 55% (6/11), 62% (8/13) であり、類内膜癌を除いては組織型に関係なく50%以上の陽性率を示した。とくにムチン性腺癌でもその他の癌とほぼ同程度の陽性率が得られた。一方、良性卵巣腫瘍および中間群では、漿液性嚢胞腺腫および類皮嚢胞腫では陽性例は認められなかつたが、ムチン性嚢胞腺腫では30例中2例 (7%) に高値を示す症例が存在した。ムチン性嚢胞腺癌における陽性率が低いと言うCA125の短所を補う新たな測定系としての有用性が強く示唆された。

Synopsis The clinical usefulness of a newly developed one-step enzyme-immunoassay, MKS-15, in the

diagnosis of ovarian cancer was evaluated with 1,563 serum samples collected at five institutes. In this assay, two monoclonal antibodies, MA54 and MA61, which both recognize the carbohydrate chain in a high molecular weight mucin-type glycoprotein, were used as the immobilized antibody on beads and peroxidase-labeled antibody, respectively.

When the cut-off value was set at 20 IU/ml (mean+3SD), 56% of the sera from ovarian cancer patients were positive, and the positive rates for serous, mucinous, mesonephroid, endometrioid, undifferentiated, and metastatic cancers were 63%, 55%, 52%, 38%, 55%, and 62%, respectively. In sera from patients with benign ovarian tumors, only 4% of the cases were positive, but 7% of benign and low potential malignant cases of mucinous cystadenoma were positive, indicating that CA54/61 cannot distinguish benign mucinous cystadenoma from malignant ones. Since the positive rate for CA125 is rather low in mucinous cystadenocarcinoma, CA54/61 may be of clinical value.

Key words: Ovarian cancer • Mucinous tumor • CA54/61 • Tumor marker • Enzyme-immunoassay

緒 言

卵巣癌の診断や治療効果の判定⁷⁾における腫瘍マーカーの有用性は論を待たない。しかし現在繁用されているCA125²⁾⁹⁾はムチン性腺癌でしばしば低値を示し、またムチン性嚢胞腺癌で有用とされているCA19-9³⁾⁸⁾やCEAも陽性率は高いとはいえない。ムチン性腫瘍は漿液性腫瘍と並んで卵巣腫瘍の中では最も頻度の高いものであるため、ムチン性腫瘍の診断に有効な腫瘍マーカーの開発が望まれている。CA54/61は肺癌由来培養細胞を免疫原として作成された2種類のモノクローナル抗体により認識される抗原で、その血清中の濃度は卵巣腫瘍、とくにムチン性腫瘍患者でしばしば上昇していることをわれわれは報告してきた⁵⁾⁶⁾¹¹⁾。しかし従来の報告では臨床例が少なく、また従来の測定系を改良し、この度CA54/61測定EIAキット(MKS-15, 持田製薬)が開発されたので、その臨床的有用性を5施設の共同研究により検討した。

研究方法

血清

対象とした被検血清は、健常人348症例(女性270例, 男性78例), 卵巣腫瘍患者359症例(良性143例, 中間群27例, 悪性189例), 子宮腫瘍352症例(良性122例, 悪性230例), 妊婦318症例, 婦人科以外の疾患133症例(良性59例, 悪性74例)である。また臍帯血43例, 羊水9例も検体とした。健常女性に関しては年代別に検討し、また同一女性11人については性周期の各時期で採血した。

CA54/61測定系

測定はモノクローナル抗体MA54をビーズ不

溶化抗体, MA61をHRP(horseradish peroxidase)標識抗体として用いた1 step double determinants enzyme-immunoassayによつた。測定手順としては反応用試験管に検体30 μ l, 標識抗体250 μ l, 不溶化ビーズ1個を入れ, 2時間, 37 $^{\circ}$ Cで反応させた後, 充分洗浄し過剰の標識抗体を除き, ついでH₂O₂-OPDを基質-発色剤とした酵素反応により発色させ, 492nmで吸光度を測定した。

MKS-15の測定範囲は1~200U/mlであり, 200U/ml以上の検体は希釈後再検した。また同時再現性, 測定日間再現性のcoefficient of variation(CV), 添加回収試験, 希釈試験も施行した。

研究成績

1. 測定系 MKS-15について

図1a, bに示すように抗原量の異なる4検体を同時あるいは日を変えて測定したところ, 同時再現性のCV値は2.5~7.5%であり, 測定日間再現性のCV値は4.4~6.5%であつた。また図1cに示すように添加回収試験での平均回収率は91~102%であり, 図1dに示すように希釈試験では各検体の値を結んだ直線はほぼ原点を通る直線であつた。

2. 健常人のCA54/61値

本測定系は卵巣癌での有用性が判明しているので, 男女別の平均値を求めた。その結果, 図2のように男性では3.4U/ml, 女性では5.1U/mlであり, 女性で高値を示す傾向が見られたので, 女性の測定値を基に本測定系のカットオフ値を20U/ml (=平均値+3SD)に設定した。なお, 平均値+2SDをカットオフ値とすると15U/mlとなるの

N	血清中の CA54/61値 (U/ml)			
	血清 A	血清 B	血清 C	血清 D
1	12	34	84	155
2	11	33	85	154
3	10	33	83	159
4	10	34	92	165
5	10	34	86	162
6	11	35	85	158
7	11	32	91	161
8	11	34	93	148
9	12	33	91	163
10	12	34	97	176
$\bar{X}$	11	34	89	160
SD	0.8	0.8	4.7	7.5
CV%	7.5	2.5	5.3	4.7

図1a 同時再現性試験

N	血清中の CA54/61値 (U/ml)			
	血清 A	血清 B	血清 C	血清 D
1	12	37	87	173
2	12	38	91	159
3	12	37	81	162
4	11	40	89	163
5	11	37	85	160
6	11	37	80	154
7	13	41	89	148
$\bar{X}$	12	38	86	160
SD	0.8	1.7	4.2	7.8
CV%	6.5	4.4	4.9	4.9

図1b 測定日間再現性試験

血清	添加量 (U/ml)	実測値 (U/ml)	回収量 (U/ml)	回収率 (%)	平均回収率 (%)
A	0	1	—	—	100
	20	22	21	105	
	50	49	48	96	
	100	99	98	98	
B	0	14	—	—	96
	20	34	20	100	
	50	61	47	94	
	100	107	93	93	
C	0	38	—	—	91
	20	57	19	95	
	50	81	43	86	
	100	130	92	92	
D	0	74	—	—	102
	20	98	24	120	
	50	120	46	92	
	100	169	95	95	

図1c 添加回収試験

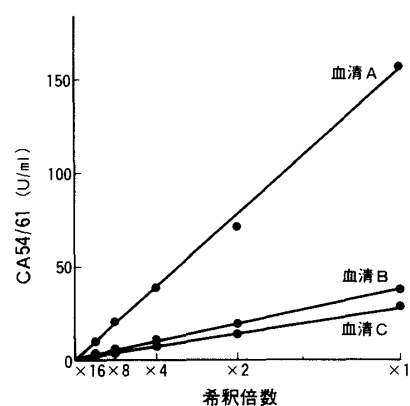


図 1d 希釈試験

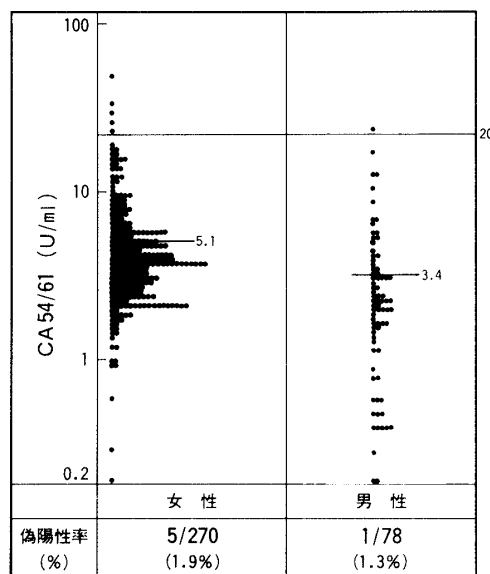
で、以下括弧内にカットオフ値を15U/mlとした場合の陽性率を示す。図3に示すように健常女性の年代別の平均値を求めたところ、若年者でやや高値を示す傾向が認められた。また同一人の月経周期別のCA54/61値を測定したところ、大きな変動は認められなかった。図4に示すように、妊婦血清の妊娠週数に伴う変化にもはつきりとした傾向は認められなかったが、カットオフ値20U/mlでは11%（カットオフ値15U/mlでは15%）が陽性であった。また臍帯血は全例が陰性であったが、羊水は約80%がカットオフ値以上であり、平均値も41.7U/mlと比較的高値を示した。

3. 各種疾患における CA54/61値

全身各種臓器の癌患者血清を測定したところ、図5に示すように卵巣癌で56%（64%）と最も高い陽性率が得られた。しかし他の癌では胃癌の22%（33%）を除いてはいずれも10%（10～20%）台であり、本測定系は卵巣癌の診断にとくに有用であることが示された。一方、図6に示すように良性卵巣腫瘍では4%（6%）の陽性率であり、子宮腺筋症を含む子宮良性腫瘍、炎症を含む婦人科以外の疾患の患者血清でも、肺疾患の17%（17%）を除いてはすべて10%（10%）以下であり、本測定系の癌特異性の高さが示された。

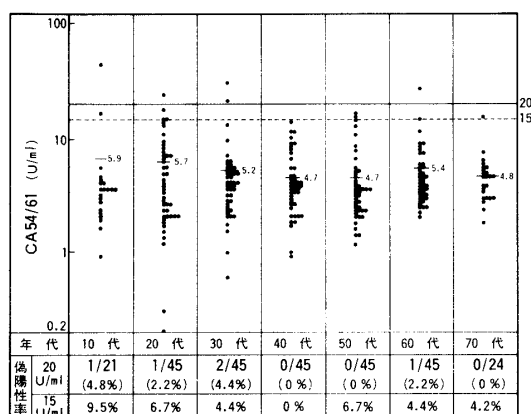
4. 卵巣腫瘍における CA54/61値

各種の卵巣癌患者血清の測定結果を図7に示



カットオフ値の設定
健康女性 270例
mean+3SD=5.1+3×4.9
=20

図2 健康人におけるCA54/61値



●カットオフ値の設定
健康女性 270例, mean=5.1, SD=4.9
mean+2SD=14.9
mean+3SD=19.8
∴カットオフを15U/ml (健康女性偽陽性率 13/270=4.8%)
20 U/ml (" " 5/270=1.9%)

図3 健康女性年代別のCA54/61値

す。漿液性嚢胞腺癌, ムチン性嚢胞腺癌, 類中腎癌, 類内膜癌, 未分化癌, 転移癌の各陽性率は各々63%(72%), 55%(63%), 52%(57%), 38%(50%), 55%(55%), 62%(69%)であり, 類内膜癌を除いては, ムチン性嚢胞腺癌を含め組織型に関係なく50%以上の陽性率を示した。また卵巣癌の臨床進行期別の測定値を図8に示す。I期:37%(50%), II期:58%(67%), III期:63%(67%), IV期:81%(90%)と進行期が進むにつれ陽性率

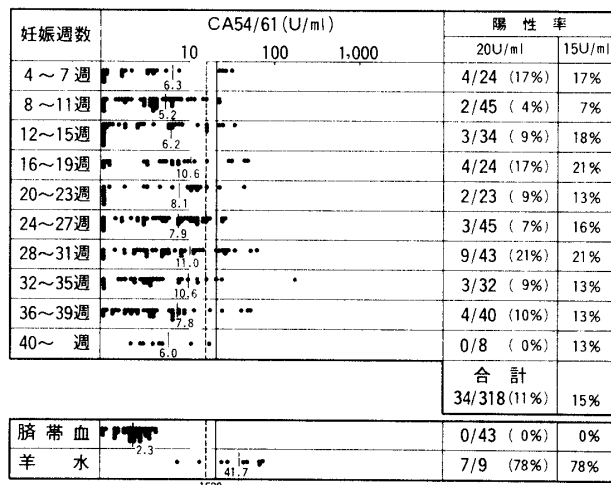


図4 妊婦におけるCA54/61値

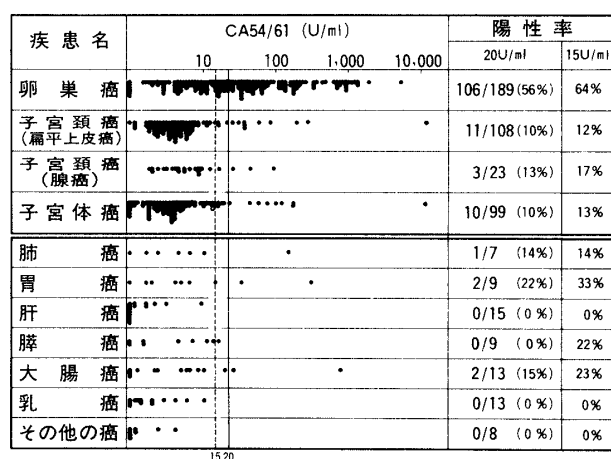


図5 各種癌におけるCA54/61値

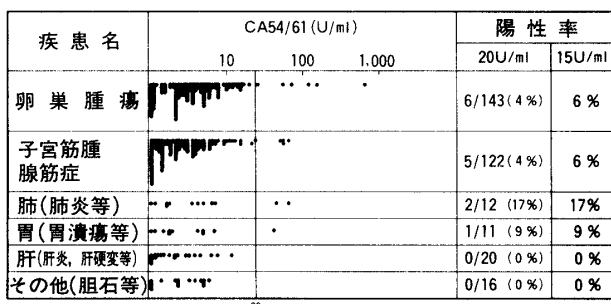


図6 各種良性疾患におけるCA54/61値

が上昇し, しかも高値を示す症例の増加することが明らかとなった。一方, 良性卵巣腫瘍の陽性率を組織型別に見ると, 図9に示すように漿液性嚢胞腺腫および類皮嚢胞腫では陽性例は認められなかったが, ムチン性嚢胞腺腫では7%(7%)に高値を示す症例が存在し, また類内膜嚢腫でも9%(13%)がカットオフ値以上であつた。また

組織型	CA 54/61 (U/ml)				陽性率	
	10	100	1,000	10,000	20 U/ml	15 U/ml
漿液性 嚢胞腺腫					45/72 (63%)	72%
ムチン性 嚢胞腺腫					21/38 (55%)	63%
類中腎癌					12/23 (52%)	57%
類内膜癌					6/16 (38%)	50%
未分化癌					6/11 (55%)	55%
腺癌					7/10 (70%)	80%
転移癌					8/13 (62%)	69%

図7 卵巣癌組織型別における CA54/61値

臨床進行期	CA 54/61 (U/ml)				陽性率	
	10	100	1,000	10,000	20 U/ml	15 U/ml
I					17/46 (37%)	50%
II					7/12 (58%)	67%
III					40/64 (63%)	67%
IV					17/21 (81%)	90%
再発					13/24 (54%)	63%

図8 卵巣癌臨床進行期別における CA54/61値

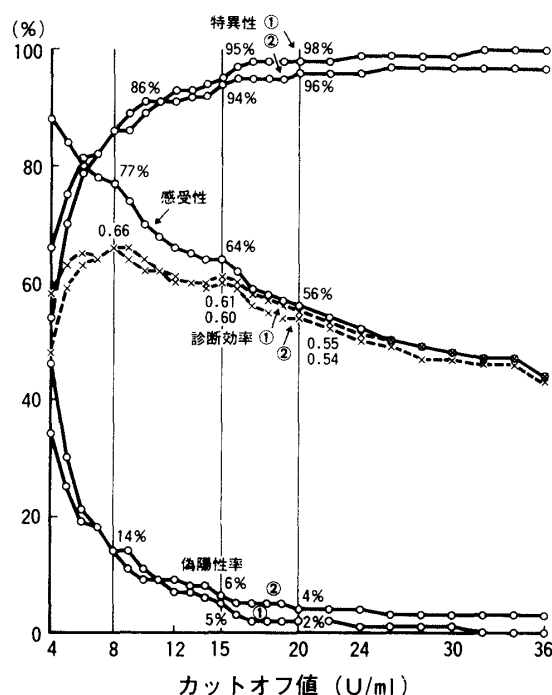
中間群では7% (11%) が中等度高値を示したが、これらはともにムチン性腫瘍であった。

5. CA54/61の診断効率

図10にカットオフ値を種々の値に設定した時の感受性 sensitivity (卵巣癌の中で陽性であった症例の割合)、特異性 specificity (健常婦人あるいは婦人科良性疾患の中で陰性であった症例の割合)、診断効率 (感受性×特異性)、偽陽性率 (健常婦人あるいは婦人科良性疾患の中で陽性であった症例の割合) を示す。カットオフ値の設定が高くなるにつれ、感受性は低下し、特異性は上昇した。また診断効率もカットオフ値が高くなるにつれ低下する傾向が認められたが、カットオフ値8U/ml あ

疾患名	CA54/61 (U/ml)				陽性率 (%)	
	1	10	100	1,000	20 U/ml	15 U/ml
漿液性 嚢胞腺腫					0/13 (0%)	0%
ムチン性 嚢胞腺腫					2/30 (7%)	7%
類皮嚢胞腫					0/38 (0%)	0%
類内膜嚢腫					4/45 (9%)	13%
その他					0/12 (0%)	0%
中間群					2/27 (7%)	11%

図9 良性卵巣腫瘍および中間群における CA54/61値



感受性 (sensitivity) : 陽性例数/卵巣癌189例中
 特異性 (specificity) ① : 陰性例数/健常女性270例中
 " ② : " /婦人科良性疾患265例中
 診断効率 ① : sensitivity × specificity (健常女性)
 " ② : " (良性疾患)
 偽陽性率 ① : 陽性例数/健常女性270例中
 " ② : " /婦人科良性疾患265例中

図10 CA54/61診断効率—カットオフ値の設定—

るいは15U/ml付近で二峰性の小さなピークが見られた。今回設定したカットオフ値20U/mlでは感受性は56%、特異性は98% (母集団を健常女性とした場合) ~96% (母集団を婦人科良性疾患とした場合)、診断効率は0.55 (母集団を健常女性とした場合) ~0.54 (母集団を婦人科良性疾患とした場合) であつた。またカットオフ値を15U/mlとすると、感受性は64%、特異性は95% (母集団を

健康女性とした場合) ~94% (母集団を婦人科良性疾患とした場合), 診断効率 $\times 0.61$ (母集団を健康女性とした場合) ~0.60 (母集団を婦人科良性疾患とした場合) であった。

考 案

CA54/61は二種類のモノクローナル抗体MA54およびMA61が認識する糖鎖抗原である。現在までのところ、二つの抗体の抗原決定基に関して、MA54は末端にシアル酸 (NeuAc α 2-6 Galactose) を含むムチン型糖鎖を、MA61はシアル酸を含まないムチン型糖鎖を認識することが判明している¹¹⁾。またMA54を用いた免疫組織化学的検索により漿液性腺癌細胞やムチン性腫瘍細胞が染色されることが確認されている¹¹⁾ので、同抗原は腫瘍細胞から産生されるものと考えられる。したがってMKS-15は、癌細胞で産生され血中に放出されたムチン型糖鎖の中で上記二つの抗原決定基を有する分子のみを捕捉していることになる。本測定系はこの二つの抗原決定基を持つ分子を1 stepの反応でサンドイッチするenzyme-immunoassayであり、同時再現性、測定日間再現性、添加回収試験、希釈試験の結果はすべて良好で、今後の臨床応用に際し充分信頼のおけるデータが得られることが示された。

さて、腫瘍マーカーの臨床的有用性は感受性、特異性および診断効率等で評価される。しかしこれらの値はカットオフ値をどこに設定するかにより変化する。すなわちカットオフ値を低めに設定すれば感受性は上昇するが、特異性は低下する。一方、高めに設定すれば感受性は低下するが、特異性は上昇する。したがってカットオフ値の設定いかんによりその測定系の特徴が変わってくる。またカットオフ値の設定に関しては、健康人の母集団が問題となる。本測定系は卵巣癌での有用性が期待されているが⁵⁾⁶⁾¹¹⁾、CA54/61の健康人における平均値は男性よりも女性が高値を示したので、女性のCA54/61値を基準としてカットオフ値を設定した。またカットオフ値は一般に「平均値+2SD」に設定することが多いが、本測定系では感受性を多少犠牲にしても、特異性を可及的に高くする (偽陽性率を可及的に少なくする) ために、

「平均値+3SD=20U/ml」に設定した。その結果、健康婦人の中で陰性であった症例の割合 (特異性) は98% (偽陽性率2%)、婦人科良性疾患の中で陰性であった症例の割合 (特異性) は96% (偽陽性率4%) となり、充分な特異性が得られることが判明した。また良性卵巣腫瘍を組織型別に見ると、偽陽性率は漿液性嚢胞腺腫および類皮嚢胞腫では0%、類内膜嚢腫では9%であった。CA125は内膜症¹²⁾で、またCA19-9は類皮嚢胞腫でしばしば高値となるが、本測定系はこれらの腫瘍マーカーに比べれば、偽陽性率ははるかに低く、「癌特異性が高い」という特徴があると言えよう。しかしムチン性嚢胞腺腫で高値を示す症例が7% (30例中2例) に認められ、さらに中間群27例中カットオフ値以上の2例はいずれもムチン性嚢胞腺腫であったことから、ムチン性腫瘍ではCA54/61値だけでは、良性、悪性の鑑別は困難であることが示され、本測定系の限界も明らかとなつた。

次に各種の癌患者血清のCA54/61を測定したところ、卵巣癌で56%の陽性率が認められたが、その他の癌では22%以下であり、本測定系は卵巣癌で最も臨床的有用性が期待できることが判明した。そこでCA54/61値と卵巣癌の組織型との関連性を検討したところ、卵巣上皮性癌では類内膜癌の38%を除いて漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、類中腎癌で50%以上の陽性率を示した。とくにCA125の陽性率が低い「ムチン性嚢胞腺癌でも陽性率が55%であった」ことは注目に値するところであり、この事実は「癌特異性の高さ」とともに本測定系の特徴と言えよう。また卵巣癌の臨床期別に陽性率を調べると、進行期が進むにつれ、その陽性率は上昇し、腫瘍細胞数とCA54/61値とが相関する傾向が示唆された。なお、以上の考察はカットオフ値を20U/mlに設定した場合のものであるが、カットオフ値を15U/mlに設定しても94~95%の特異性が得られたので、場合によつては後者を用いることも可能であろう。さて、前述したようにCA54/61は癌細胞で産生され血中に放出されたムチン型糖鎖の中で、二種類のモノクローナル抗体MA54およびMA61が認識する二つの抗原決定基を有する分子である。血中に放出

される癌関連抗原には多種類の分子種があると考えられるが、いずれの抗原分子上にも数多くの異なつた抗原決定基が存在するであろう。したがつて別のモノクローナル抗体を用いた測定系であつても、それらの抗体が他の測定系が認識する分子上の異なつた抗原決定基を認識するものであれば、二つの異なつた測定系でも同一分子と反応するので、血清値は極めて類似している可能性がある。近年、CA72-4¹¹⁰⁾などムチン型糖鎖に関連した腫瘍マーカーも報告されているので、今後これらの腫瘍マーカーと比較していきたい。

一方、免疫組織化学的検索では MA54は増殖期内膜とはほとんど反応しなかつたが、分泌期内膜ではしばしば陽性例が認められた⁴⁾ので、CA54/61値と女性ホルモンの関係性を今後検討する必要がある。また MA61は胎児の有核赤血球に染色され、また羊水中でも約80%の症例がカットオフ値以上であつたので、CA54/61の癌胎児の性格に関しても検討を加えていく必要がある。なお、CA125など他の腫瘍マーカーとのコンビネーションアッセイの結果については別の機会に発表する予定である。

本研究を遂行するうえで種々ご協力頂いた持田製薬(株)名古屋喜美子、望月 博、嶋田茂俊、工藤 隆の各氏に深謝致します。

文 献

1. 稲葉憲之, 岡嶋祐子, 太田順子, 深沢一雄, 山口知久, 佐藤尚美, *Milanga, M.*, 高見沢裕吉, 佐藤隆: 産婦人科領域における新しい腫瘍マーカー CA72-4 について, *Oncology Chemotherapy*, 5: 70, 1989.
2. 木村英三, 村江正始, 古賀良一, 小田原靖, 中林豊, 横山 敬, 中田裕信, 遠武孝育, 落合和徳, 安田 允, 寺島芳輝, 蜂屋祥一: 婦人科悪性腫瘍における新しい腫瘍マーカーCA125の臨床的意義—とくに卵巣悪性腫瘍診断における有用性について—, *日産婦誌*, 36: 2121, 1984.
3. 根岸能之, 古野健児, 佐野 養, 平田貴夫, 宇都宮篤司, 中島裕史, 岡部一裕, 清水孝順, 秋谷 清, 藤原幸郎: 卵巣癌患者の腫瘍マーカーとしての

CA125, CA19-9, TPA, IAP に関する研究, *癌の臨床*, 31: 655, 1985.

4. 野沢志朗, 宇田川康博, 塚崎克己, 酒依元子, 秋葉隆三, 岩森正男, 秦 順一, 藤本純一郎, 望月博: 子宮体癌と腫瘍マーカー—免疫組織化学的染色結果を中心に—, *病理と臨床*, 7: 45, 1989.
5. 野沢志朗, 矢島正純, 佐々木宏輔, 飯塚理八, 望月 博, 相馬雅明: 卵巣癌に対する新しい腫瘍マーカーCA54/61 について, *KARKINOS*, 1: 137, 1988.
6. 野澤志朗, 矢島正純, 宇田川康博, 飯塚理八, 望月 博, 菅原敏行: 新しい腫瘍マーカーCA54/61の卵巣癌診断への応用, *Oncology Chemotherapy*, 3: 376, 1987.
7. 大倉久直: 腫瘍マーカー, 図説臨床癌シリーズ(山村雄一, 杉村 隆 監修), 15, メジカルビュー社, 東京, 1988.
8. *Canney, P.A., Wilkinson, P.M., James, R.D. and Moore, M.*: CA19-9 as a marker of ovarian cancer: Alone and in comparison with CA125. *Br. J. Cancer*, 52: 131, 1985.
9. *Klug, T.L., Bast, R.C. Jr., Niloff, J.M., Knapp, R.C. and Zurawski, V.R. Jr.*: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res.*, 44: 1048, 1984.
10. *Murano, R., Kuroki, M., Wunderlich, D., Poole, D.C., Colcher, D., Thor, A., Grener, J.W., Simpson, J.F., Molinolo, A., Noguchi, P. and Schlom, J.*: Generation and characterization of B72.3 second generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res.*, 48: 4588, 1988.
11. *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.
12. *Pittaway, D.E. and Favez, J.A.*: The use of CA125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 46: 790, 1986.
(特別掲載 No. 6673 平1・8・8受付)