

治療症例数第3位：乳がん（2015/1-2017/9）統計解析資料

A) はじめに

免疫治療効果の成否に大きく関与するT細胞を中心とした免疫機構は、細胞内に進入した外来生物の排除ならびに対移植片拒絶や自己免疫疾患、悪性腫瘍の発生進展に深く関与している。これら細胞性免疫機構は担癌者においてその機能の低下が明らかとなり、近年では腫瘍免疫基礎研究において各種免疫学的パラメータ解析によるエビデンスに基づいた治療手法が大きく注目されるようになった。

いっぽう、免疫機構を利用した癌治療の臨床では新たな治療手法として複数の免疫チェックポイント阻害剤が開発されるに至り、従来実施されていたリンパ球培養に基づく各種治療（NK細胞療法や樹状細胞ペプチドワクチン療法）の限界が明らかになったのも事実であろう。

そこで弊医療グループではより良い治療奏効率を目指した新戦略治療手法として、腫瘍表面に発現するMHCクラスI抗原複合体を効率的に誘導し、従来のオンコアンチゲンはもとより近年注目されるようになったネオアンチゲン誘導をも視野に「ネオアンチゲン免疫治療（MHC classI peptide induced Immunotherapy）」を実施している。

今回、こうした治療における奏効率・有効性を探る基礎資料として2015年1月～2017年9月期におけるデータ解析を行い、各種パラメータ比較・有意差検討を実施したのでここに報告する。

B) 対象および方法

1) 被検者対象

筆者の所属する医療機関において2015年1月より2017年9月の間に経験した診療症例2114例（がん精密検診希望者123例；がん手術後の取り残し有無・精査希望者262例、ならびに免疫治療を希望された進行癌症例1729例）より、免疫治療を希望された乳がん全症例227例を抽出し健常人対照565例とともに比較検討を行った。また、健常人対照は過去一年以内に予防医学健診を実施して癌に罹患していないと判断された者を対象とした。

Disease		度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効	健常人対照	565	71.3	71.3	71.3
	乳がん	227	28.7	28.7	100.0
	合計	792	100.0	100.0	

2) 検討手法ならびに検定

・免疫学的パラメータの測定

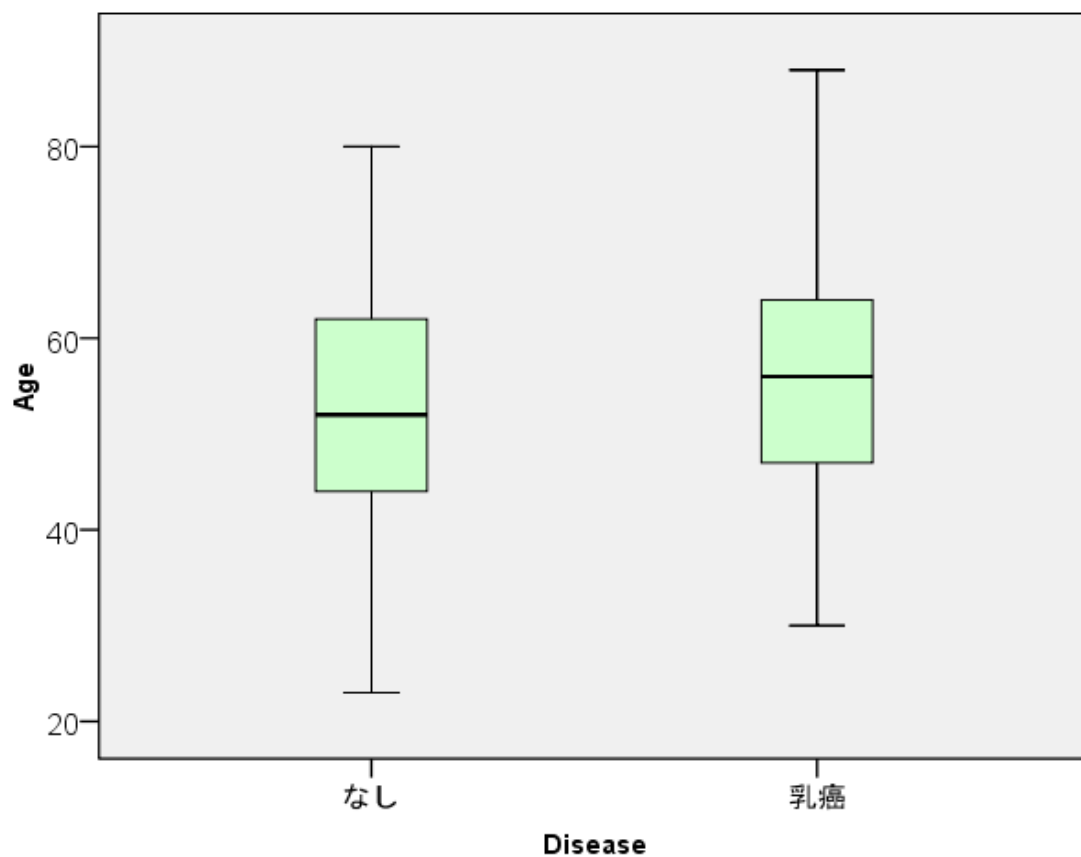
phytohemagglutinin (PHA) 刺激に基づく末梢血単核球のサイトカイン産生能（インターフェロン γ (IFN- γ)、インターロイキン12 (IL-12)、腫瘍壊死因子 (TNF- α)）ならびにフローサイトメトリー法によるTh1、Th2 subset比 (phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + Ionomycin)、そしてK-562継代細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞傷害活性を測定した。

・がん活動性指標としてのパラメータ測定

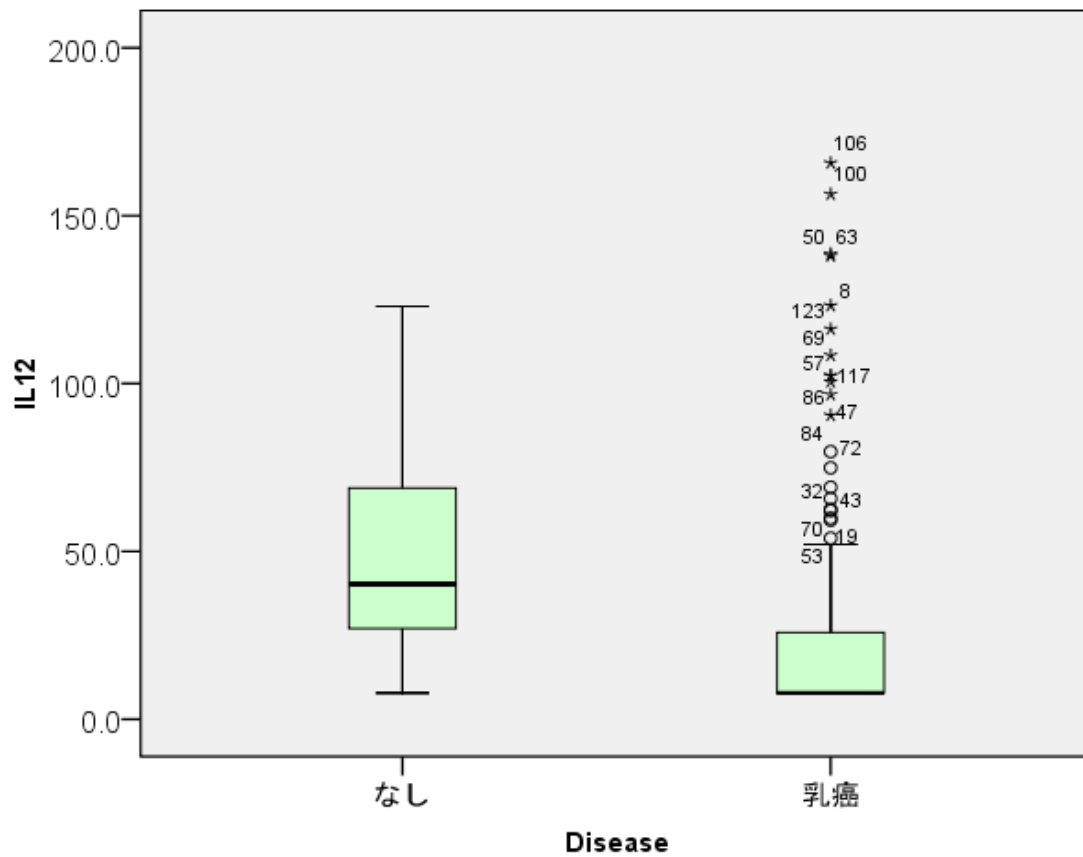
がん関連抗原として一般に実施可能なパラメータを21種測定し、その中でも当該検討疾患との関連性が高い傾向を示したマーカー9種 (CEA, CA19-9, CA72-4, NCC-ST-439, CA15-3, BCA225, CA125, α 1AG, 1CTP) を検討に供し、それぞれの測定値はBox and Spur図で示し、2群間の差の検討にはMann-Whitney U testを用いた。

C) 各種パラメータの対比

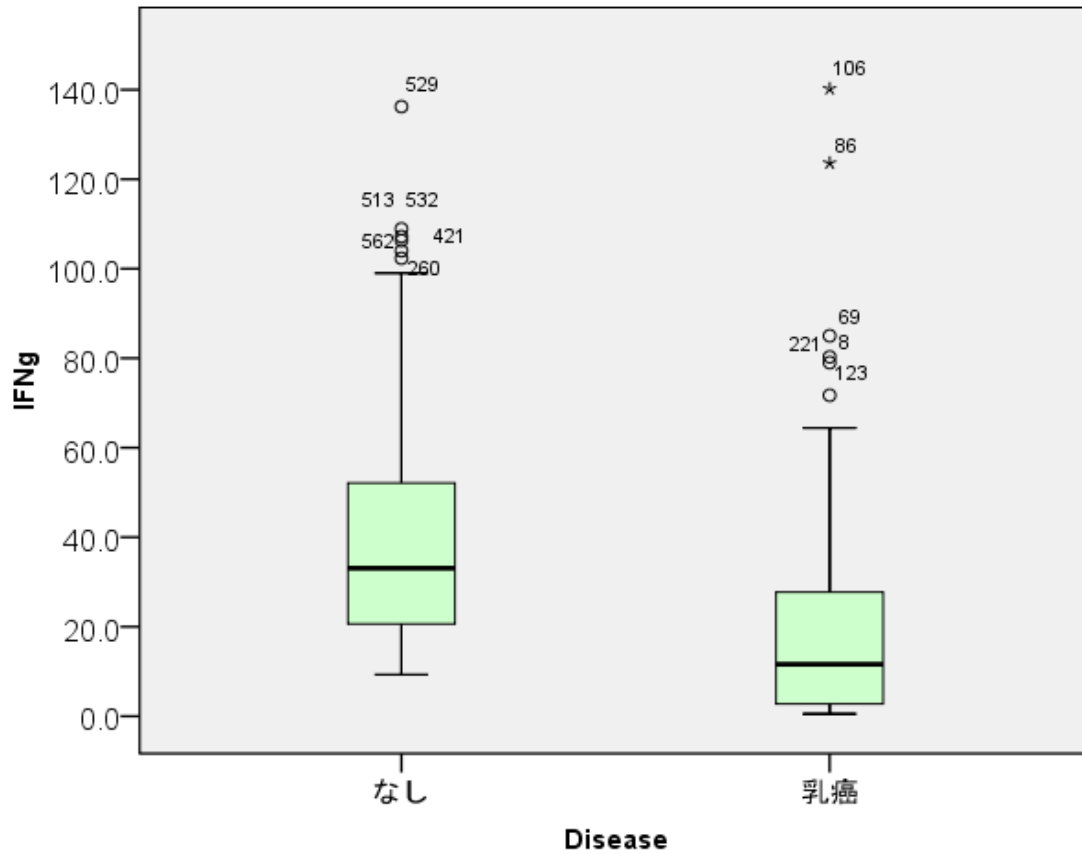
	Disease		統計量	標準誤差	
Age	健常人対照	平均値	52.60	.758	
		平均値の 95% 信 頼区間	下限	51.10	
			上限	54.09	
		5%トリム平均	52.62		
		中央値	52.00		
		分散	150.617		
		標準偏差	12.273		
		最小値	23		
		最大値	80		
		範囲	57		
		4分位範囲	18		
		歪度	-.024	.150	
		尖度	-.678	.300	
		乳がん	平均値	55.80	.755
	平均値の 95% 信 頼区間		下限	54.31	
			上限	57.29	
	5%トリム平均		55.77		
	中央値		56.00		
	分散		129.363		
	標準偏差		11.374		
最小値	30				
最大値	88				
範囲	58				
4分位範囲	17				
歪度	.047	.162			
尖度	-.605	.322			



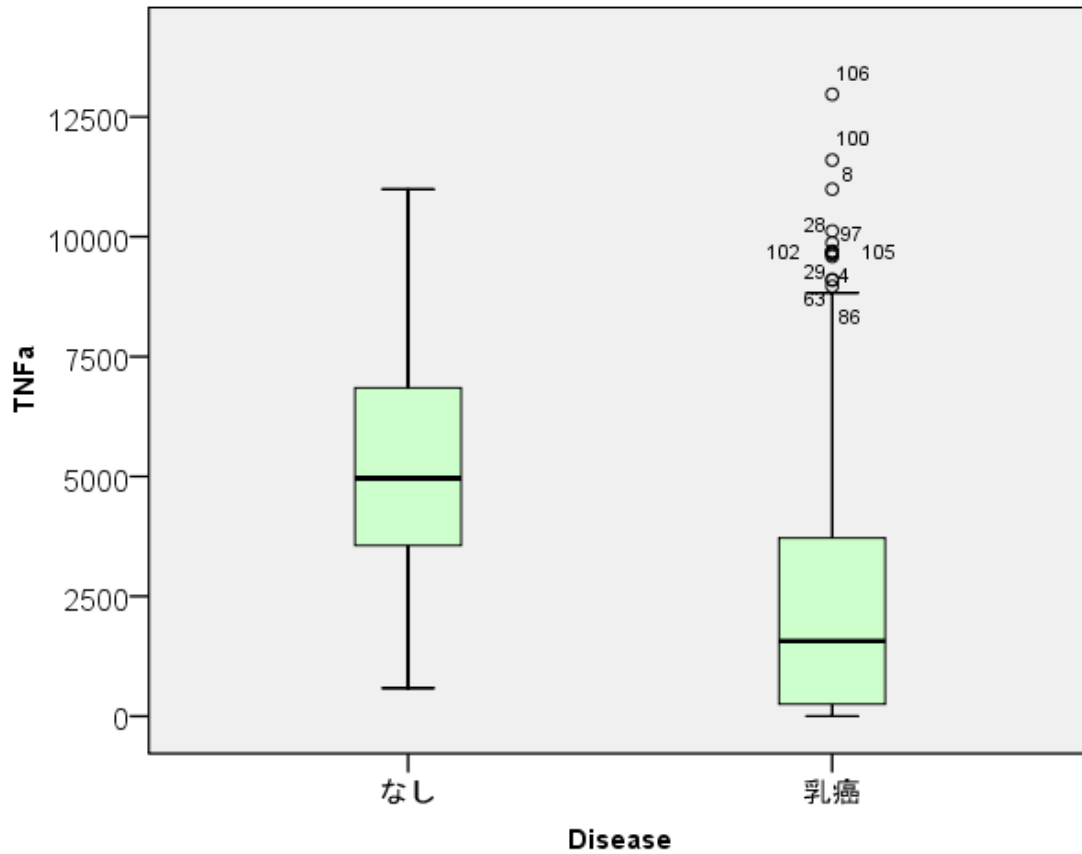
	Disease		統計量	標準誤差	
IL12	健常人対照	平均値	48.869	1.7660	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	45.391	
			上限	52.346	
		5%トリム平均	47.259		
		中央値	40.250		
		分散	817.103		
		標準偏差	28.5850		
		最小値	7.8		
		最大値	123.0		
		範囲	115.2		
		4分位範囲	42.0		
		歪度	.793	.150	
		尖度	-.242	.300	
		乳がん	平均値	25.759	2.7417
	平均値の 95% 信頼区間		下限	20.356	
			上限	31.162	
	5%トリム平均		18.679		
	中央値		7.800		
	分散		1706.335		
	標準偏差		41.3078		
最小値	7.8				
最大値	319.3				
範囲	311.5				
4分位範囲	18.4				
歪度	4.221	.162			
尖度	22.069	.322			



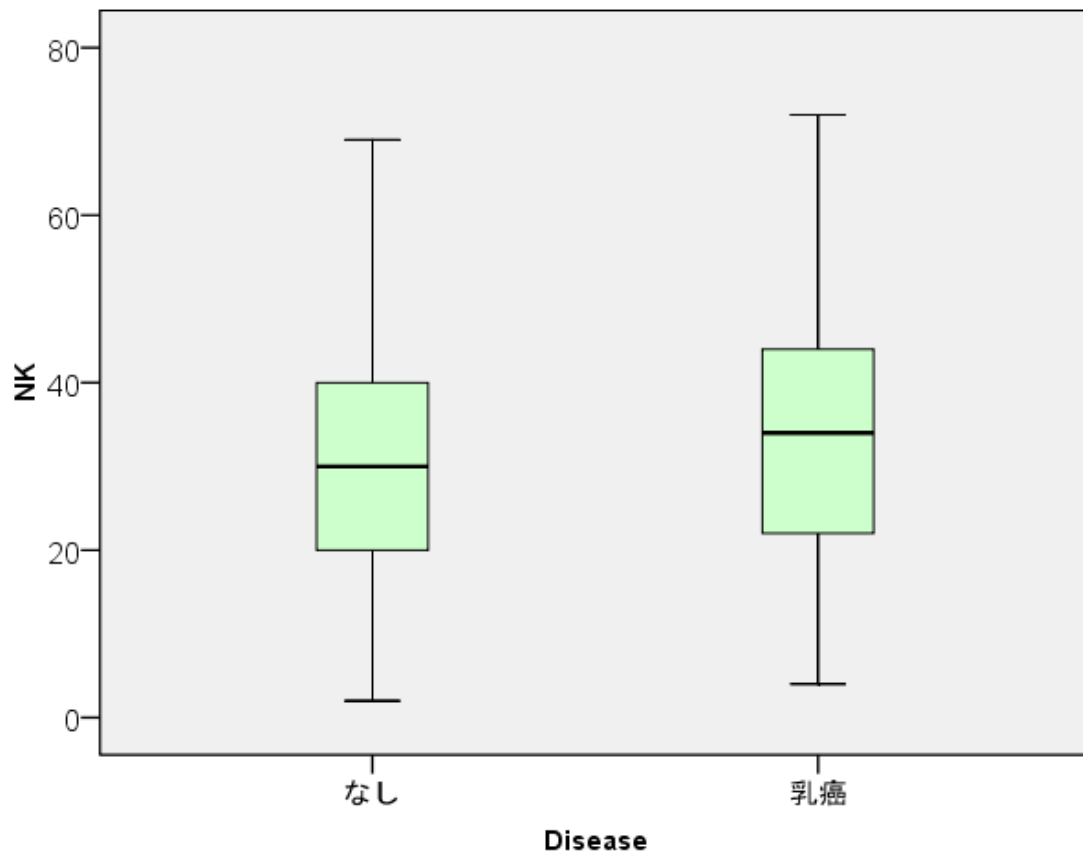
	Disease		統計量	標準誤差	
IFNg	健常人対照	平均値	39.944	1.5201	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	36.951	
			上限	42.937	
		5%トリム平均	38.104		
		中央値	33.050		
		分散	605.398		
		標準偏差	24.6048		
		最小値	9.3		
		最大値	136.2		
		範囲	126.9		
		4分位範囲	31.6		
		歪度	1.067	.150	
		尖度	.670	.300	
		乳がん	平均値	17.509	1.3045
	平均値の 95% 信頼区間		下限	14.939	
			上限	20.080	
	5%トリム平均		15.114		
	中央値		11.600		
	分散		386.310		
	標準偏差		19.6548		
	最小値		.5		
	最大値		140.2		
	範囲		139.7		
4分位範囲	25.2				
歪度	2.528		.162		
尖度	10.256	.322			



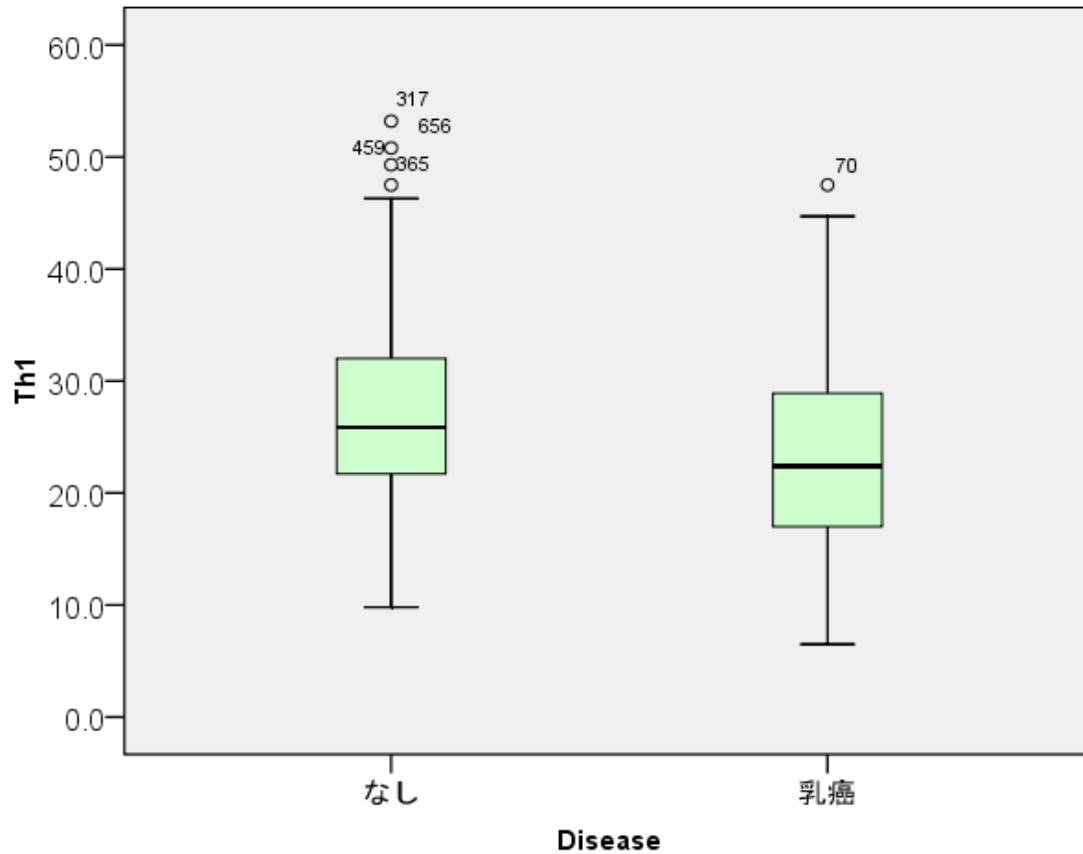
	Disease		統計量	標準誤差			
TNFa	健常人対照	平均値	5252.03	143.025			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	4970.41			
			上限	5533.66			
		5%トリム平均	5179.66				
		中央値	4963.00				
		分散	5359479.604				
		標準偏差	2315.055				
		最小値	585				
		最大値	10992				
		範囲	10407				
		4分位範囲	3295				
		歪度	.446	.150			
		尖度	-.388	.300			
		乳がん	乳がん	平均値	2494.56	186.118	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	2127.81	
					上限	2861.31	
5%トリム平均	2203.37						
中央値	1566.00						
分散	7863234.302						
標準偏差	2804.146						
最小値	0						
最大値	12970						
範囲	12970						
4分位範囲	3499						
歪度	1.430			.162			
尖度	1.459			.322			



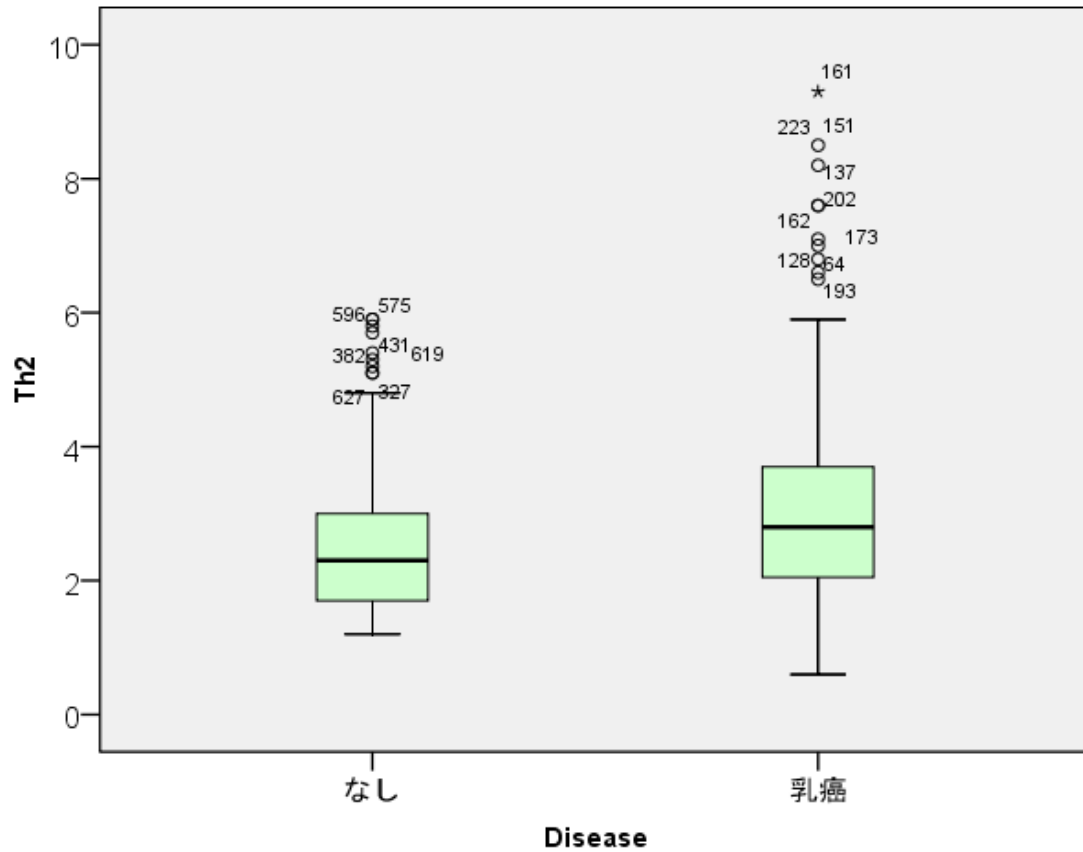
Disease		統計量	標準誤差		
NK	健常人対照	平均値	30.81	.856	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	29.12	
			上限	32.50	
		5%トリム平均	30.51		
		中央値	30.00		
		分散	192.063		
		標準偏差	13.859		
		最小値	2		
		最大値	69		
		範囲	67		
		4分位範囲	20		
		歪度	.284	.150	
		尖度	-.428	.300	
		乳がん	平均値	34.12	1.018
			平均値の 95% 信頼区間	下限	32.12
	上限			36.13	
	5%トリム平均		33.75		
	中央値		34.00		
	分散		235.445		
	標準偏差		15.344		
最小値	4				
最大値	72				
範囲	68				
4分位範囲	22				
歪度	.277	.162			
尖度	-.551	.322			



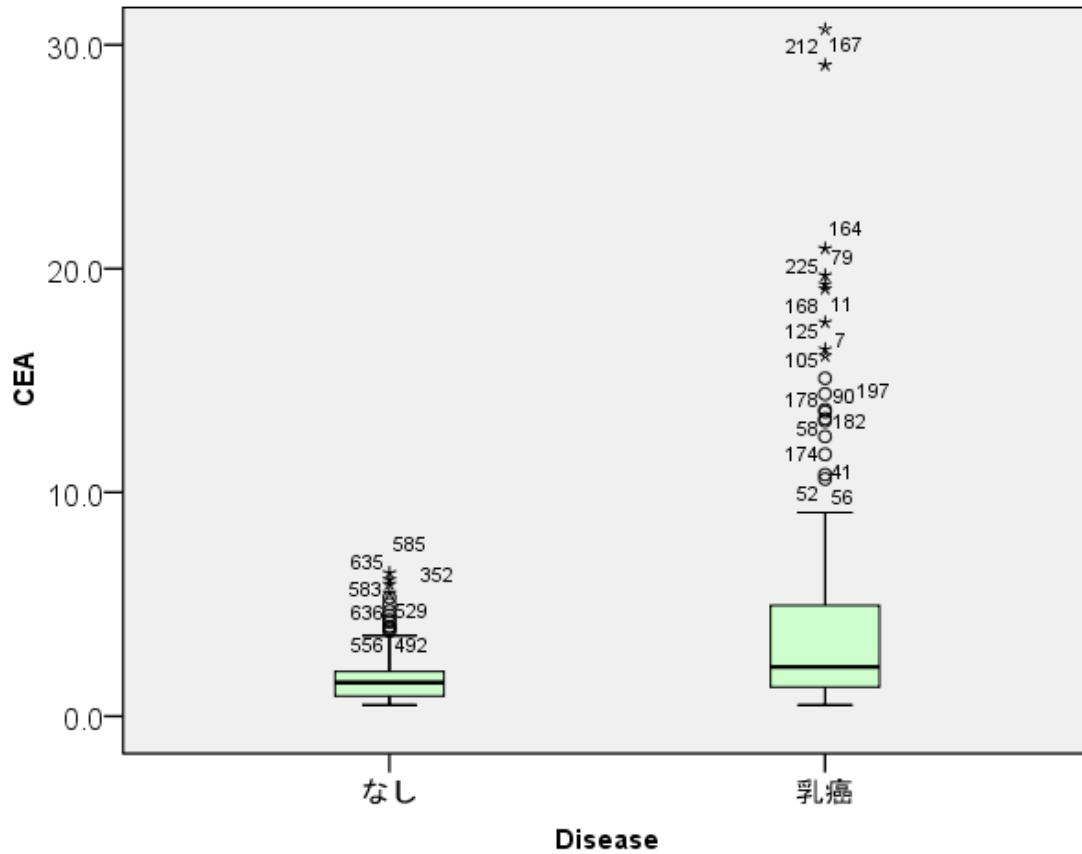
	Disease		統計量	標準誤差	
Th1	健常人対照	平均値	26.733	.5147	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	25.720	
			上限	27.747	
		5%トリム平均	26.515		
		中央値	25.850		
		分散	69.407		
		標準偏差	8.3311		
		最小値	9.8		
		最大値	53.2		
		範囲	43.4		
		4分位範囲	10.3		
		歪度	.431	.150	
		尖度	.131	.300	
		乳がん	平均値	23.375	.5469
	平均値の 95% 信頼区間		下限	22.297	
			上限	24.453	
	5%トリム平均		23.138		
	中央値		22.400		
	分散		67.889		
標準偏差	8.2395				
最小値	6.5				
最大値	47.5				
範囲	41.0				
4分位範囲	11.9				
歪度	.416		.162		
尖度	-.372		.322		



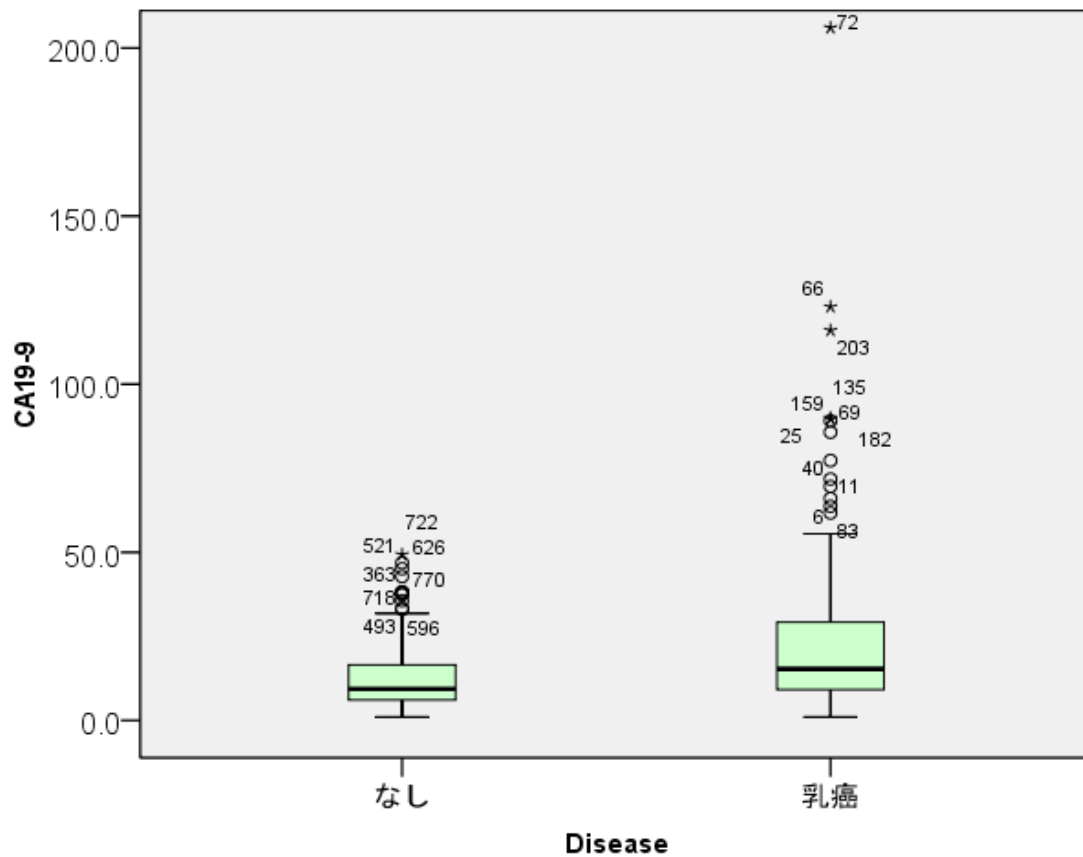
	Disease		統計量	標準誤差			
Th2	健常人対照	平均値	2.53	.066			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.40			
			上限	2.66			
		5%トリム平均	2.46				
		中央値	2.30				
		分散	1.135				
		標準偏差	1.065				
		最小値	1				
		最大値	6				
		範囲	5				
		4分位範囲	1				
		歪度	1.031	.150			
		尖度	.623	.300			
		乳がん	乳がん	平均値	3.08	.099	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	2.89	
					上限	3.28	
				5%トリム平均	2.96		
中央値	2.80						
分散	2.228						
標準偏差	1.493						
最小値	1						
最大値	9						
範囲	9						
4分位範囲	2						
歪度	1.268			.162			
尖度	2.291			.322			



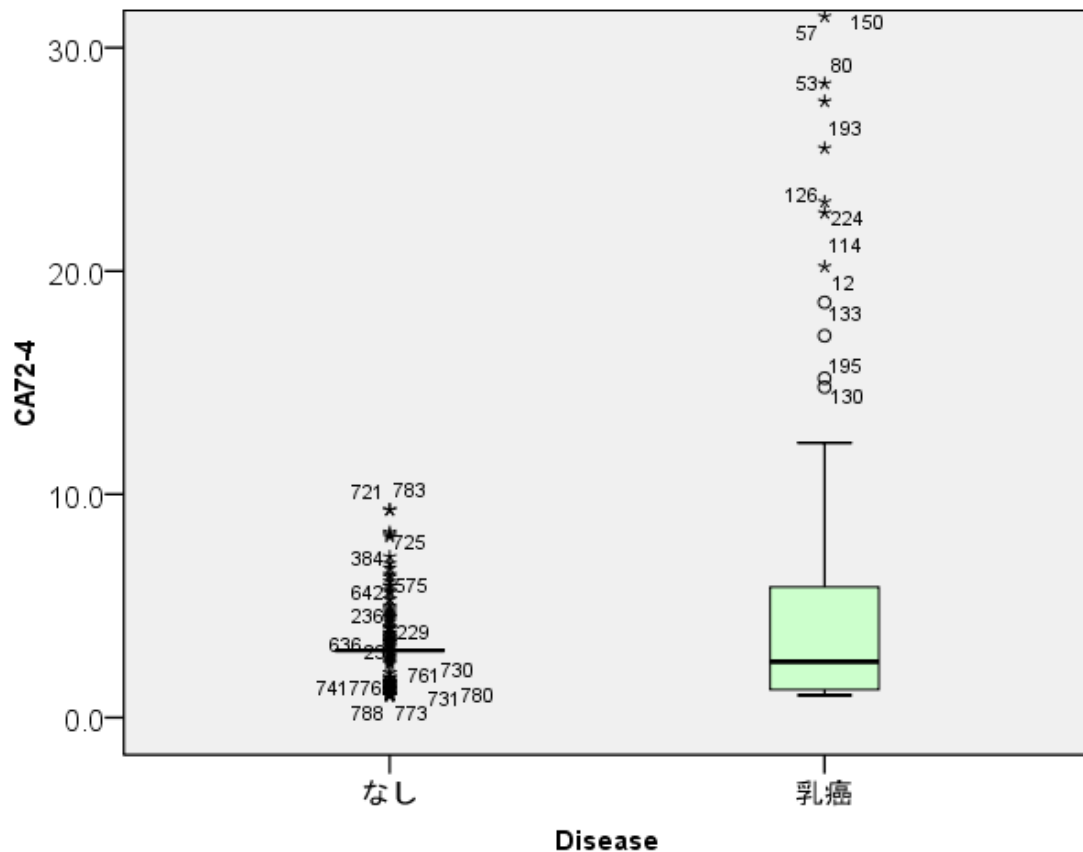
	Disease		統計量	標準誤差		
CEA	健常人対照	平均値	1.663	.0656		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	1.534		
			上限	1.793		
		5%トリム平均	1.548			
		中央値	1.500			
		分散	1.129			
		標準偏差	1.0624			
		最小値	.5			
		最大値	6.4			
		範囲	5.9			
		4分位範囲	1.1			
		歪度	1.756	.150		
		尖度	3.951	.300		
		乳がん	乳がん	平均値	33.140	12.5829
				平均値の 95% 信頼区間	下限	8.345
上限	57.934					
5%トリム平均	6.125					
中央値	2.200					
分散	35940.687					
標準偏差	189.5803					
最小値	.5					
最大値	1960.0					
範囲	1959.5					
4分位範囲	3.7					
歪度	8.238			.162		
尖度	71.138			.322		



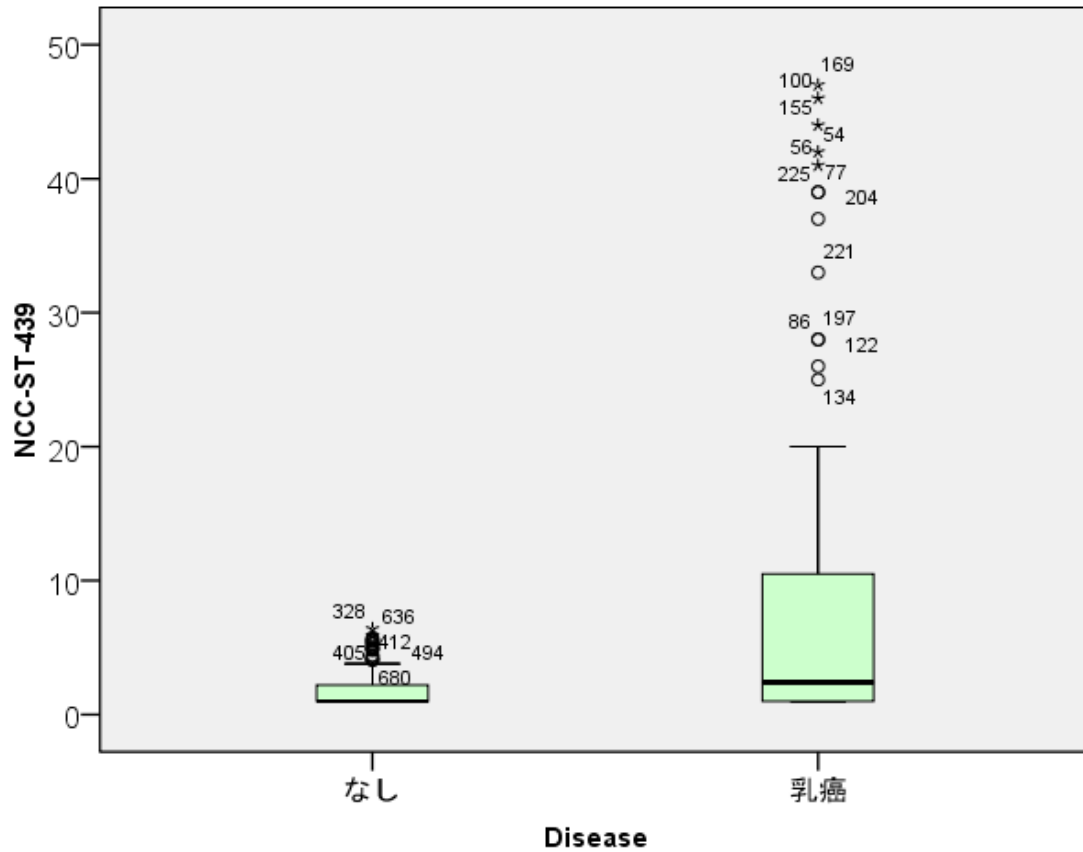
Disease		統計量	標準誤差		
CA19-9	健常人対照	平均値	12.347	.5665	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		11.232
			上限		13.463
		5%トリム平均	11.497		
		中央値	9.350		
		分散	84.069		
		標準偏差	9.1689		
		最小値	1.0		
		最大値	49.3		
		範囲	48.3		
		4分位範囲	10.4		
		歪度	1.511		.150
		尖度	2.406		.300
		乳がん	平均値		597.688
	平均値の 95% 信頼区間		下限	-251.417	
			上限	1446.794	
	5%トリム平均		25.700		
	中央値		15.300		
	分散		42149169.291		
	標準偏差		6492.2392		
最小値	1.0				
最大値	95900.0				
範囲	95899.0				
4分位範囲	20.3				
歪度	14.225		.162		
尖度	208.249		.322		



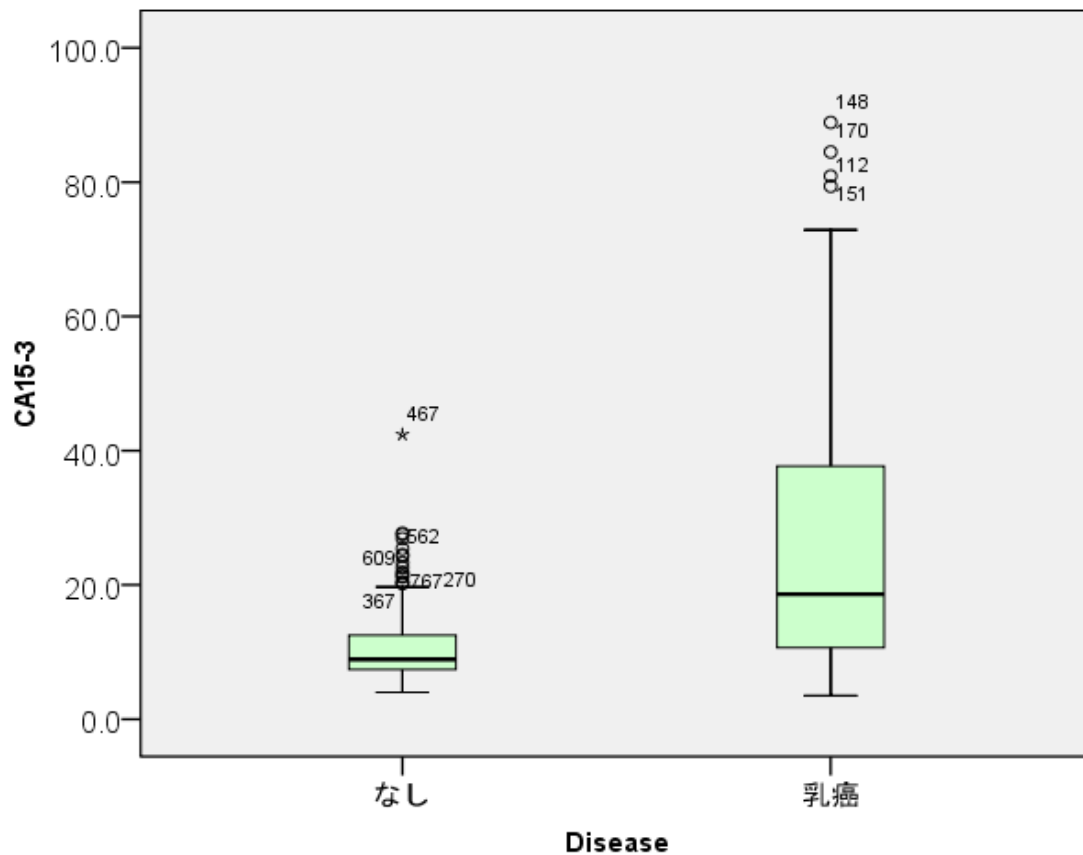
Disease		統計量	標準誤差			
CA72-4	健常人対照	平均値	3.081	.0801		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.924		
			上限	3.239		
		5%トリム平均	2.964			
		中央値	3.000			
		分散	1.680			
		標準偏差	1.2960			
		最小値	1.0			
		最大値	9.3			
		範囲	8.3			
		4分位範囲	.0			
		歪度	1.868	.150		
		尖度	6.451	.300		
		乳がん	乳がん	平均値	12.944	3.5760
				平均値の 95% 信頼区間	下限	5.898
上限	19.991					
5%トリム平均	4.722					
中央値	2.500					
分散	2902.884					
標準偏差	53.8784					
最小値	1.0					
最大値	547.0					
範囲	546.0					
4分位範囲	4.7					
歪度	8.080			.162		
尖度	70.295			.322		



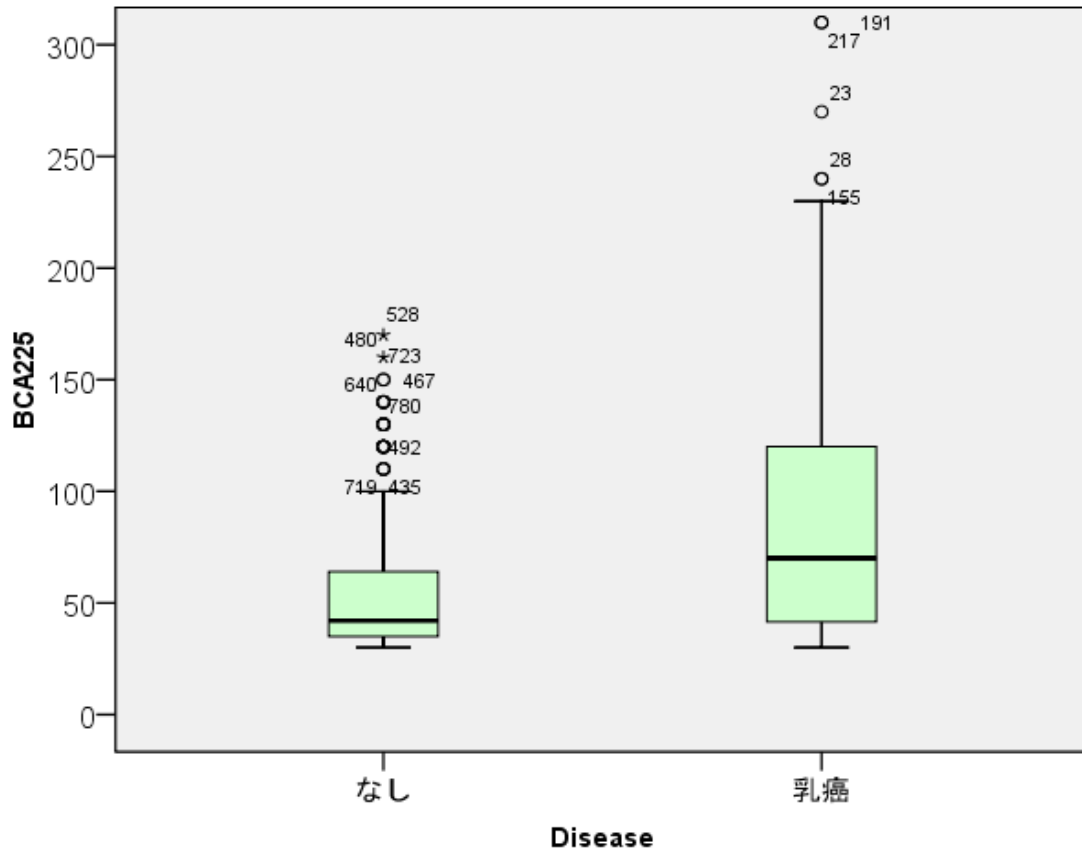
Disease		統計量	標準誤差				
NCC-ST-439	健常人対照	平均値	1.78	.075			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		1.64		
			上限		1.93		
		5%トリム平均	1.63				
		中央値	1.00				
		分散	1.464				
		標準偏差	1.210				
		最小値	1				
		最大値	6				
		範囲	5				
		4分位範囲	1				
		歪度	1.748		.150		
		尖度	2.352		.300		
		乳がん	乳がん		平均値	102.74	39.452
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	180.49						
5%トリム平均	17.46						
中央値	2.40						
分散	353324.806						
標準偏差	594.411						
最小値	1						
最大値	8100						
範囲	8099						
4分位範囲	10						
歪度	11.306			.162			
尖度	147.038			.322			



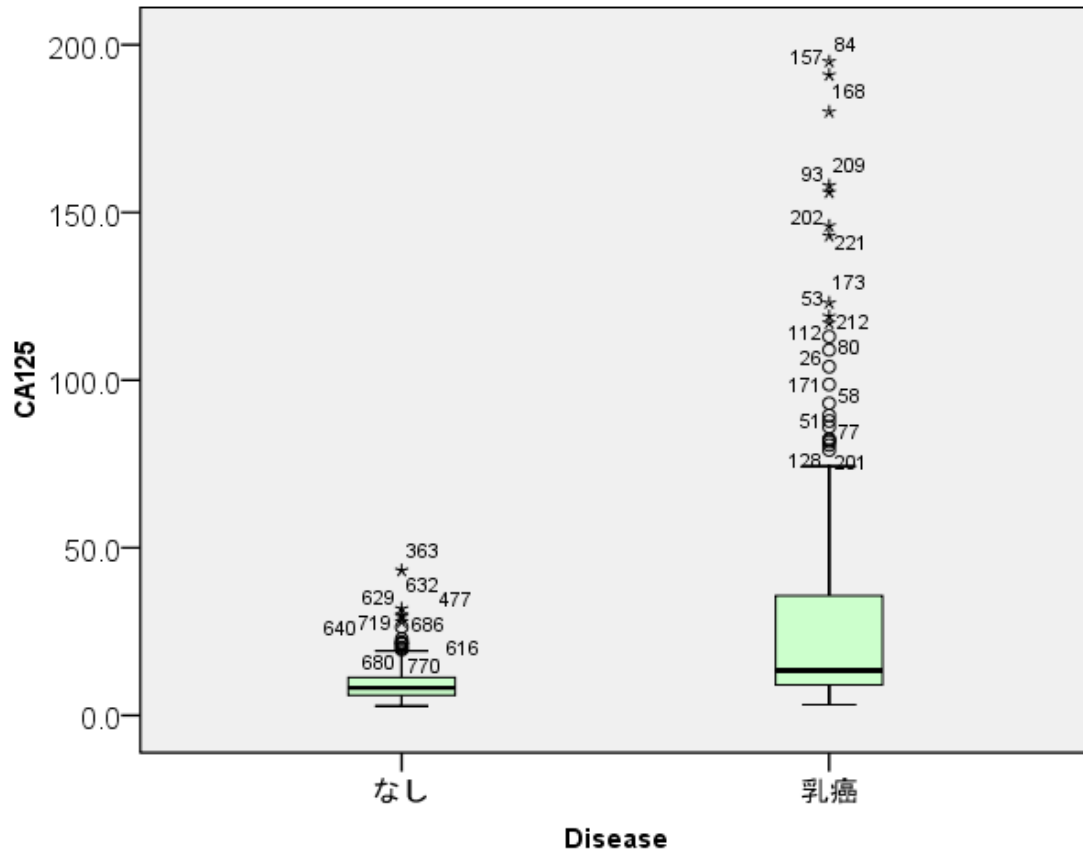
Disease		統計量	標準誤差					
CA15-3	健常人対照	平均値	10.701	.3187				
		平均値の 95% 信頼区間	下限		10.073			
			上限		11.328			
		5%トリム平均	10.199					
		中央値	8.900					
		分散	26.606					
		標準偏差	5.1581					
		最小値	4.0					
		最大値	42.4					
		範囲	38.4					
		4分位範囲	5.2					
		歪度	1.945		.150			
		尖度	5.822		.300			
		乳がん	乳がん		平均値	73.722	16.4344	
					平均値の 95% 信頼区間	下限		41.337
						上限		106.106
5%トリム平均	35.427							
中央値	18.600							
分散	61310.658							
標準偏差	247.6099							
最小値	3.5							
最大値	3070.0							
範囲	3066.5							
4分位範囲	28.2							
歪度	8.951			.162				
尖度	98.490			.322				



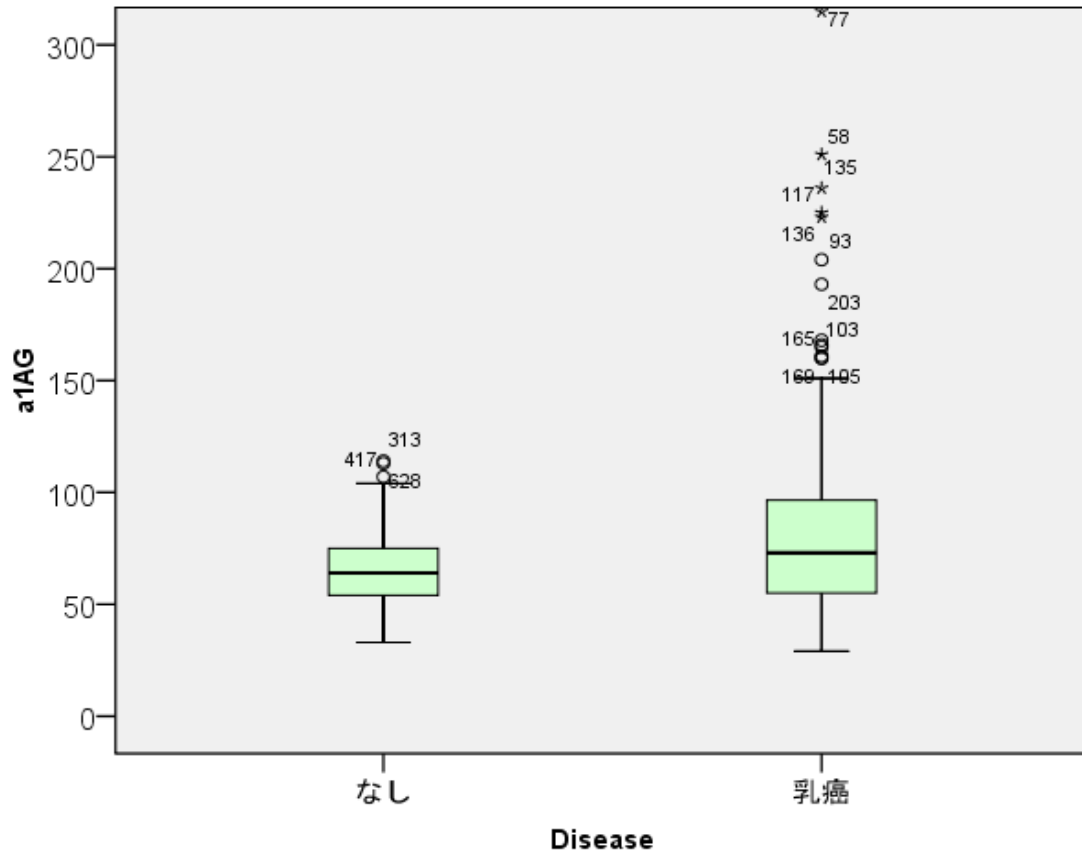
	Disease		統計量	標準誤差	
BCA225	健常人対照	平均値	56.12	1.994	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	52.19	
			上限	60.05	
		5%トリム平均	52.74		
		中央値	42.00		
		分散	1041.990		
		標準偏差	32.280		
		最小値	30		
		最大値	170		
		範囲	140		
		4分位範囲	29		
		歪度	1.553	.150	
		尖度	1.338	.300	
		乳がん	平均値	201.66	40.186
			平均値の 95% 信頼区間	下限	122.47
	上限			280.85	
	5%トリム平均		95.17		
	中央値		70.00		
	分散		366593.995		
	標準偏差		605.470		
	最小値		30		
	最大値		5700		
	範囲		5670		
4分位範囲	79				
歪度	6.588	.162			
尖度	48.545	.322			



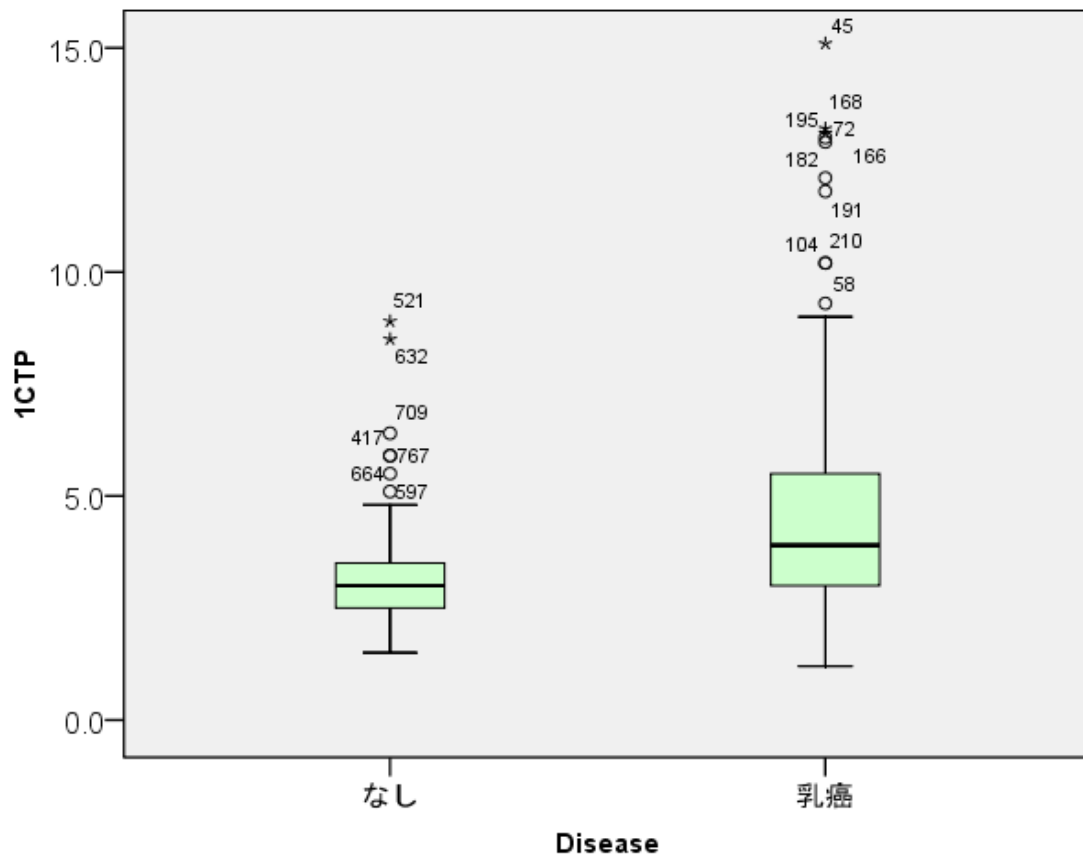
	Disease		統計量	標準誤差	
CA125	健常人対照	平均値	9.573	.3325	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	8.918	
			上限	10.227	
		5%トリム平均	9.008		
		中央値	8.200		
		分散	28.972		
		標準偏差	5.3826		
		最小値	2.8		
		最大値	43.2		
		範囲	40.4		
		4分位範囲	5.3		
		歪度	2.189	.150	
		尖度	7.697	.300	
		乳がん	平均値	64.200	10.8761
	平均値の 95% 信頼区間		下限	42.768	
			上限	85.631	
	5%トリム平均		33.333		
	中央値		13.400		
	分散		26851.732		
	標準偏差		163.8650		
	最小値		3.2		
最大値	1210.0				
範囲	1206.8				
4分位範囲	27.3				
歪度	4.853		.162		
尖度	26.338		.322		



	Disease		統計量	標準誤差	
a1AG	健常人対照	平均値	65.35	.943	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	63.50	
			上限	67.21	
		5%トリム平均	64.85		
		中央値	64.00		
		分散	233.172		
		標準偏差	15.270		
		最小値	33		
		最大値	114		
		範囲	81		
		4分位範囲	21		
		歪度	.468	.150	
		尖度	.131	.300	
		乳がん	平均値	85.89	3.604
	平均値の 95% 信頼区間		下限	78.79	
			上限	93.00	
	5%トリム平均		79.00		
	中央値		73.00		
	分散		2948.502		
	標準偏差		54.300		
最小値	29				
最大値	516				
範囲	487				
4分位範囲	42				
歪度	3.815		.162		
尖度	22.250	.322			



Disease		統計量	標準誤差			
1CTP	健常人対照	平均値	3.095	.0571		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.983		
			上限	3.208		
		5%トリム平均	3.024			
		中央値	3.000			
		分散	.853			
		標準偏差	.9235			
		最小値	1.5			
		最大値	8.9			
		範囲	7.4			
		4分位範囲	1.0			
		歪度	2.163	.150		
		尖度	10.057	.300		
		乳がん	乳がん	平均値	5.285	.3482
				平均値の 95% 信頼区間	下限	4.599
上限	5.971					
5%トリム平均	4.445					
中央値	3.900					
分散	27.524					
標準偏差	5.2463					
最小値	1.2					
最大値	51.5					
範囲	50.3					
4分位範囲	2.6					
歪度	4.922			.162		
尖度	32.261			.322		



D) 二群間の差の検討 (有意差検定)

パーセンタイル			パーセンタイル						
		Disease	5	10	25	50	75	90	95
重み付き平均(定義 1)	Age	健常人対照	33.00	36.30	44.00	52.00	62.00	69.00	73.00
		乳がん	37.00	41.00	47.00	56.00	64.00	70.00	73.00
	IL12	健常人対照	15.030	17.920	26.900	40.250	68.900	92.520	109.410
		乳がん	7.800	7.800	7.800	7.800	26.200	59.420	102.300
	IFNg	健常人対照	11.805	14.270	20.575	33.050	52.175	76.880	90.640
		乳がん	1.040	1.500	2.700	11.600	27.900	39.820	50.660
	TNFa	健常人対照	1909.00	2381.50	3557.00	4963.00	6851.75	8660.70	9820.95
		乳がん	2.80	86.96	248.00	1566.00	3747.00	6685.40	9100.60
	NK	健常人対照	9.00	14.00	20.00	30.00	40.00	50.00	55.85
		乳がん	11.40	14.00	22.00	34.00	44.00	56.00	62.60
	Th1	健常人対照	13.275	16.360	21.700	25.850	32.025	37.790	42.340
		乳がん	11.600	13.280	17.000	22.400	28.900	35.060	38.640
	Th2	健常人対照	1.20	1.30	1.70	2.30	3.00	4.20	4.70
		乳がん	1.30	1.40	2.00	2.80	3.70	5.00	5.90
	CEA	健常人対照	.500	.600	.900	1.500	2.000	2.970	3.885
		乳がん	.640	.900	1.300	2.200	5.000	29.420	72.360
	CA19-9	健常人対照	1.285	4.100	6.100	9.350	16.500	24.840	31.800
		乳がん	1.000	3.800	9.100	15.300	29.400	72.900	366.800
	CA72-4	健常人対照	1.100	1.400	3.000	3.000	3.000	4.370	5.870
		乳がん	1.000	1.000	1.200	2.500	5.900	17.400	34.080
	NCC-ST-439	健常人対照	1.00	1.00	1.00	1.00	2.20	3.60	4.89
		乳がん	1.00	1.00	1.00	2.40	11.00	87.20	470.00
	CA15-3	健常人対照	5.630	6.230	7.375	8.900	12.575	18.370	21.080
		乳がん	7.340	8.200	10.600	18.600	38.800	144.600	280.000
BCA225	健常人対照	30.00	31.00	35.00	42.00	64.25	117.00	130.00	
	乳がん	30.00	33.00	41.00	70.00	120.00	222.00	622.00	
CA125	健常人対照	3.800	4.700	6.000	8.200	11.325	16.000	20.025	
	乳がん	5.100	6.560	9.100	13.400	36.400	127.000	375.600	
a1AG	健常人対照	43.00	46.00	54.00	64.00	75.00	85.70	93.00	
	乳がん	40.00	44.80	55.00	73.00	97.00	138.20	165.60	
1CTP	健常人対照	1.900	2.100	2.500	3.000	3.500	4.070	4.585	
	乳がん	2.140	2.400	3.000	3.900	5.600	7.660	13.160	

ノンパラメトリック検定 (Mann Whitney U Test) 記述統計量									
	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値	パーセンタイル			
						25	50 (中央値)	75	
Age	792	53.44	12.021	23	88	45.00	52.00	63.00	
IL12	792	44.721	35.1471	7.8	319.3	17.900	35.800	64.050	
IFNg	792	35.360	26.8213	.5	140.2	15.600	29.400	49.100	
TNFa	792	4660.24	2896.748	0	12970	2396.00	4456.50	6832.00	
NK	792	34.66	14.853	2	72	23.00	34.00	45.00	
Th1	792	25.525	8.5257	6.5	63.5	19.300	24.650	30.775	
Th2	792	2.82	1.246	1	9	1.90	2.60	3.50	
CEA	792	10.855	102.3212	.5	1960.0	1.100	1.700	2.700	
CA19-9	792	179.171	3480.3929	1.0	95900.0	5.825	9.800	17.875	
CA72-4	792	5.876	29.1714	1.0	547.0	1.800	3.000	3.200	
NCC-ST-439	792	30.56	321.009	1	8100	1.00	1.00	2.48	
CA15-3	490	39.888	171.2894	3.5	3070.0	8.100	11.100	19.325	
BCA225	490	123.50	418.650	30	5700	37.00	46.00	96.00	
CA125	490	34.873	114.7576	2.8	1210.0	6.800	10.000	15.550	
a1AG	788	73.88	33.328	29	516	56.00	68.00	83.00	
1CTP	788	3.699	3.0941	1.2	51.5	2.500	3.100	3.900	
Cancer	792	.29	.452	0	1	.00	.00	1.00	

検定統計量 ^a				
	Mann-Whitney の U	Wilcoxon の W	Z	漸近有意確率 (両側)
Age	53948.500	213843.500	-3.498	.000
IL12	21419.000	47297.000	-14.716	.000
IFNg	23318.000	49196.000	-14.018	.000
TNFa	23637.500	49515.500	-13.908	.000
NK	62052.000	87930.000	-.713	.476
Th1	51226.000	77104.000	-4.432	.000
Th2	55456.500	215351.500	-2.980	.003
CEA	45986.000	205881.000	-6.235	.000
CA19-9	39202.500	199097.500	-8.563	.000
CA72-4	62004.000	87882.000	-.757	.449
NCC-ST-439	35554.000	195449.000	-10.595	.000
CA15-3	12278.000	46994.000	-11.244	.000
BCA225	19154.000	53870.000	-6.847	.000
CA125	15361.500	50077.500	-9.271	.000
a1AG	55108.000	212749.000	-2.961	.003
1CTP	34182.000	191823.000	-10.198	.000

本資料は対象となるがん症例に対する各種免疫学的・腫瘍関連検査結果（エビデンス）提示を主目的としたものあり、上記に続く以下項目はその趣旨と異なるため割愛致しました。個別の症状・経過をお持ちの方によるご質問等に関しましてはご病状が千差万別という問題点もあり、改めてご縁がありました際に外来にて担当医に直接ご質問いただけますよう、ご協力のほどお願い申し上げます。

僭越ながらどうかその点、ご理解のほど宜しくお願い申し上げます。

MIT グループ
医療法人社団 東京 MIT クリニック
理事長 宇野 克明

- | | |
|----------------------|------|
| E) 結果コメント | (割愛) |
| F) 各種個人差のある異常値への治療対処 | (割愛) |
| G) 考察 | (割愛) |
| H) 結語 | (割愛) |

注) 本資料におけるすべての情報は東京 MIT グループが所有しております。そのため事前の許可お問い合わせ無く、各個人でのご利用範囲を超えた二次利用・配布等は固くお断り申し上げます。