

治療症例数第4位：大腸がん（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 class I 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大腸がん全症例154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	78.6	78.6	78.6
	大腸がん	154	21.4	21.4	100.0
	合計	719	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

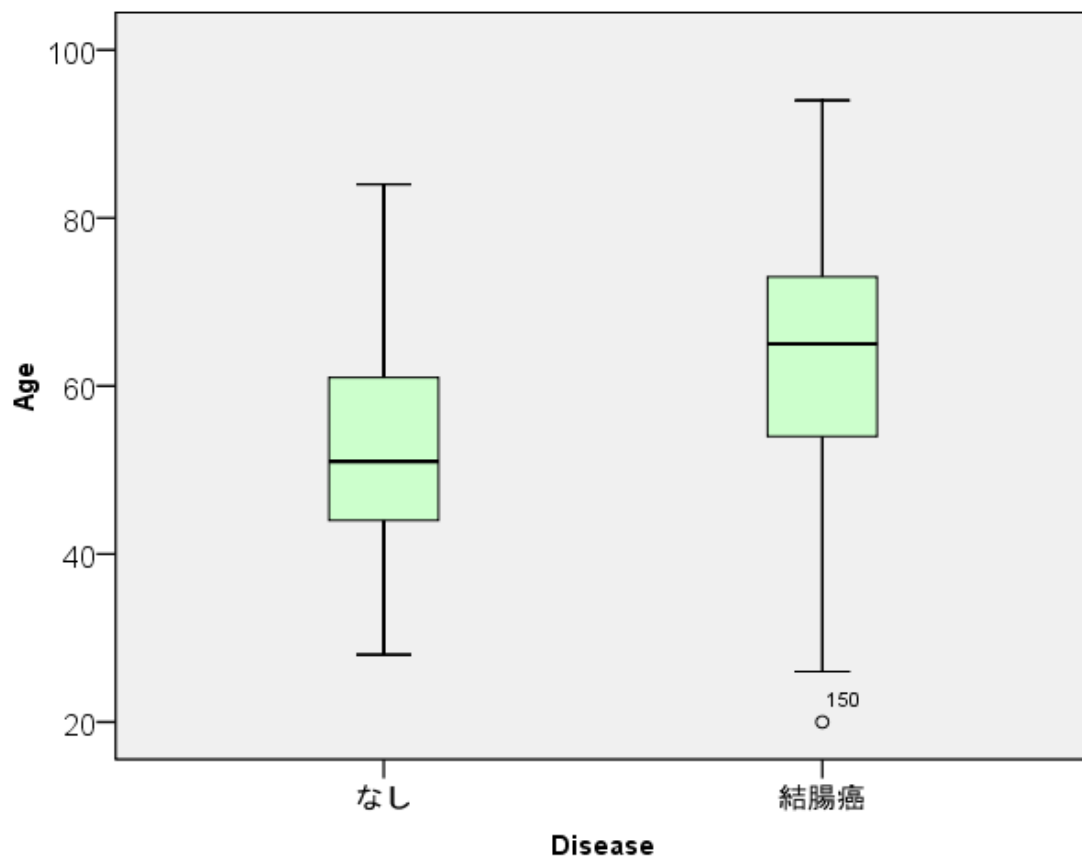
phytohemagglutinin (PHA) 刺激に基づく末梢血単核球のサイトカイン産生能（インターフェロン γ (IFN- γ)、インターロイキン12 (IL-12)、腫瘍壊死因子 (TNF- α) ならびにフローサイトメトリー法によるTh1、Th2 subset比 (phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + Ionomycin)、そしてK-562継代細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞傷害活性を測定した。

・がん活動性指標としてのパラメータ測定

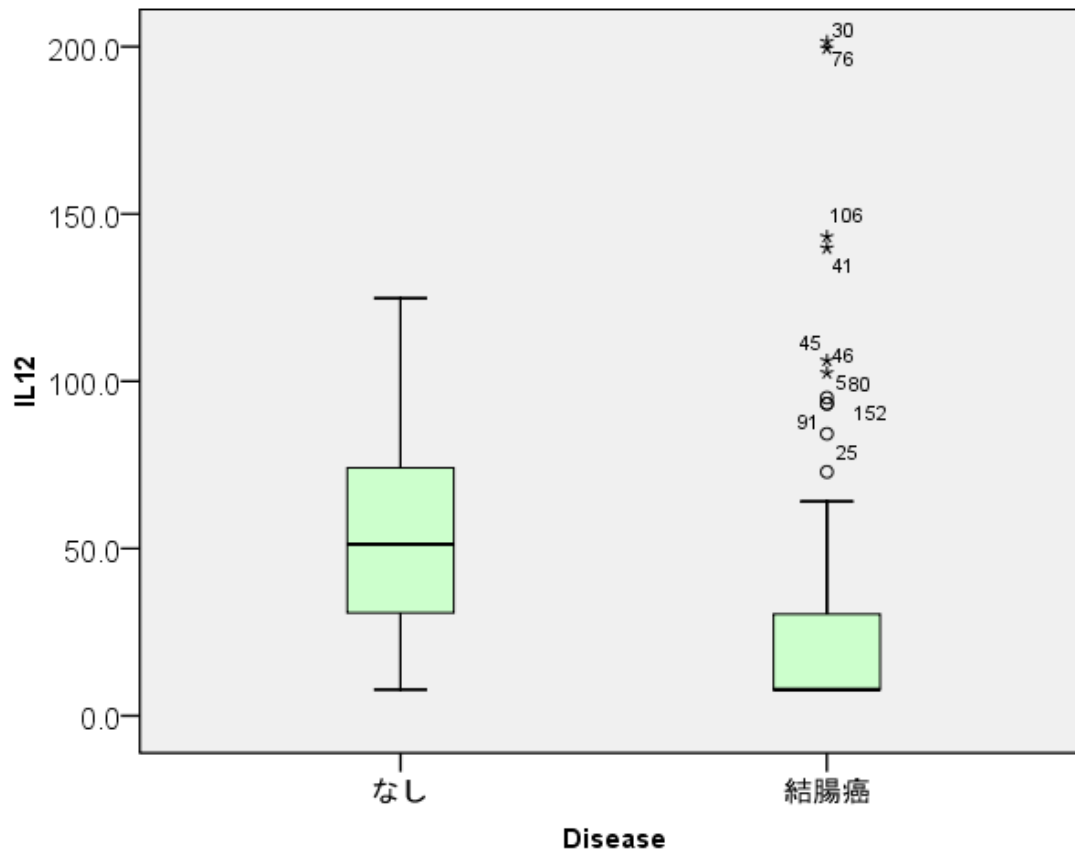
がん関連抗原として一般に実施可能なパラメータを21種測定し、その中でも当該検討疾患との関連性が高い傾向を示したマーカー6種 (CEA, CA19-9, STN, CA72-4, α 1AG, 1CTP) を検討に供し、それぞれの測定値はBox and Spur図で示し、2群間の差の検討にはMann-Whitney U testを用いた。

C) 各種パラメータの対比

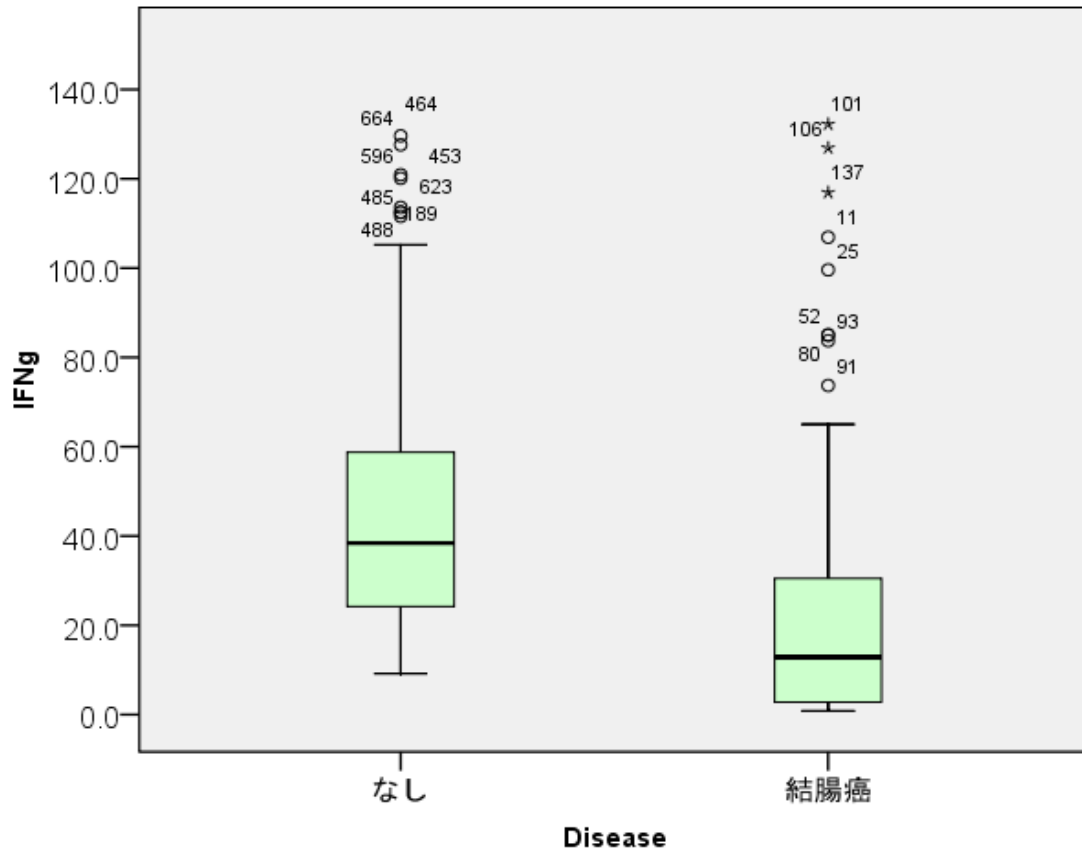
	Disease		統計量	標準誤差	
Age	健常人対照	平均値	52.36	.697	
		平均値の 95% 信 頼区間	下限	50.99	
			上限	53.73	
		5%トリム平均	52.13		
		中央値	51.00		
		分散	145.366		
		標準偏差	12.057		
		最小値	28		
		最大値	84		
		範囲	56		
		4分位範囲	17		
		歪度	.320	.141	
		尖度	-.624	.281	
		大腸がん	平均値	63.21	1.075
	平均値の 95% 信 頼区間		下限	61.09	
			上限	65.34	
	5%トリム平均		63.52		
	中央値		65.00		
	分散		177.803		
	標準偏差		13.334		
最小値	20				
最大値	94				
範囲	74				
4分位範囲	19				
歪度	-.417	.195			
尖度	.346	.389			



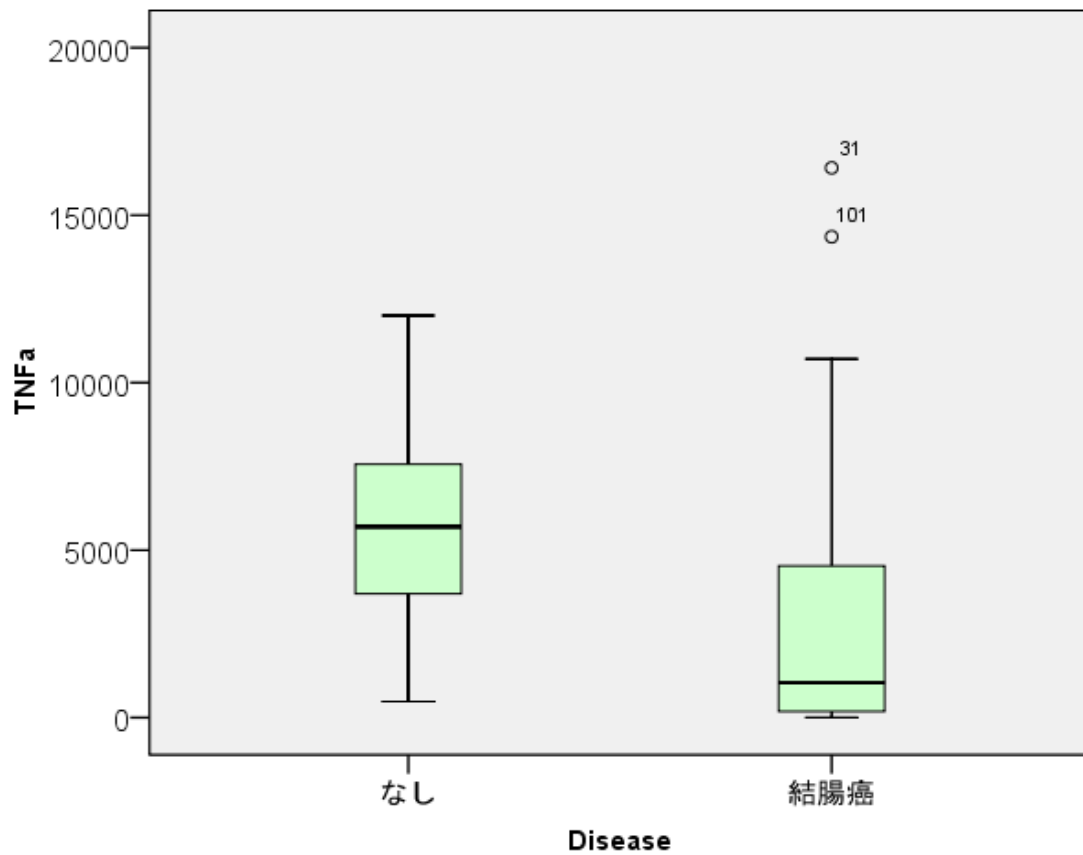
	Disease		統計量	標準誤差	
IL12	健常人対照	平均値	55.203	1.6964	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	51.865	
			上限	58.542	
		5%トリム平均	54.043		
		中央値	51.300		
		分散	860.485		
		標準偏差	29.3340		
		最小値	7.8		
		最大値	124.8		
		範囲	117.0		
		4分位範囲	43.5		
		歪度	.561	.141	
		尖度	-.610	.281	
		大腸がん	平均値	59.827	28.0979
	平均値の 95% 信頼区間		下限	4.317	
			上限	115.337	
	5%トリム平均		22.170		
	中央値		7.800		
	分散		121582.103		
	標準偏差		348.6863		
	最小値		7.8		
	最大値		4290.9		
	範囲		4283.1		
4分位範囲	23.7				
歪度	11.852	.195			
尖度	144.336	.389			



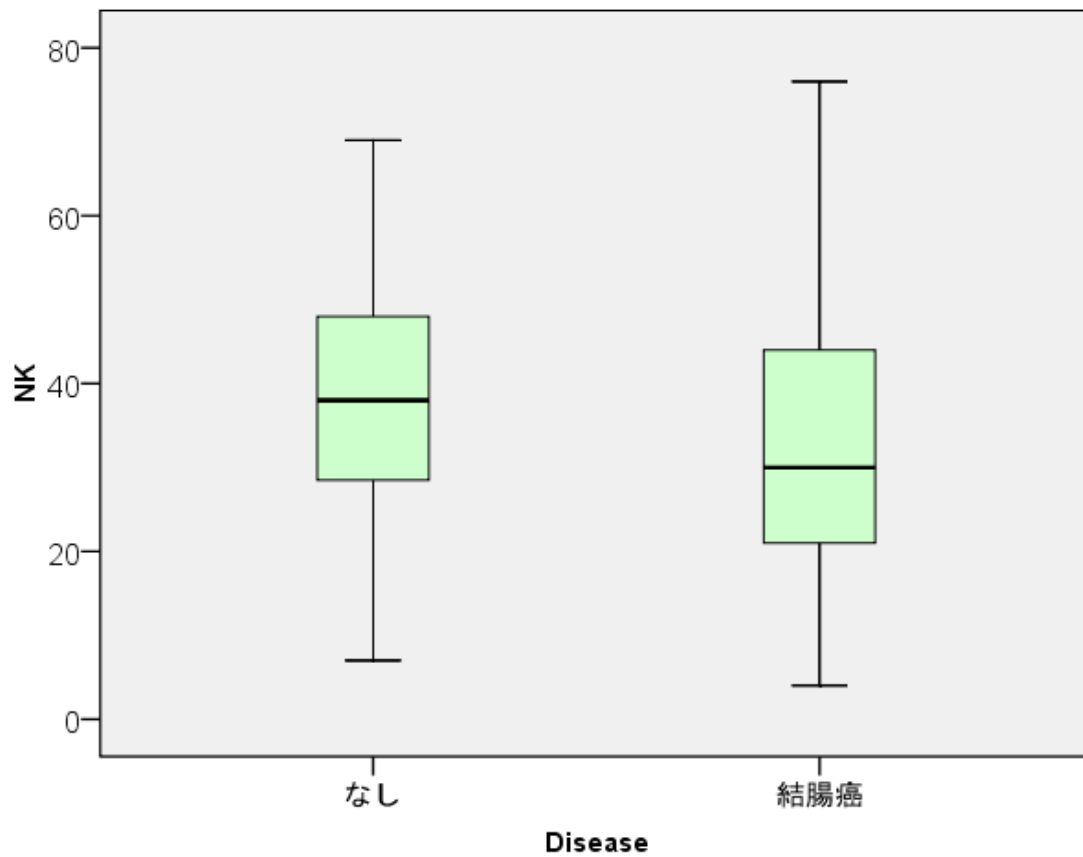
	Disease		統計量	標準誤差	
IFNg	健常人対照	平均値	45.042	1.5577	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	41.977	
			上限	48.108	
		5%トリム平均	43.217		
		中央値	38.400		
		分散	725.478		
		標準偏差	26.9347		
		最小値	9.2		
		最大値	129.6		
		範囲	120.4		
		4分位範囲	35.0		
		歪度	.959	.141	
		尖度	.206	.281	
		大腸がん	平均値	22.162	2.3871
	平均値の 95% 信頼区間		下限	17.446	
			上限	26.878	
	5%トリム平均		17.805		
	中央値		12.850		
	分散		877.560		
	標準偏差		29.6236		
最小値	.8				
最大値	210.7				
範囲	209.9				
4分位範囲	27.7				
歪度	3.004	.195			
尖度	12.568	.389			



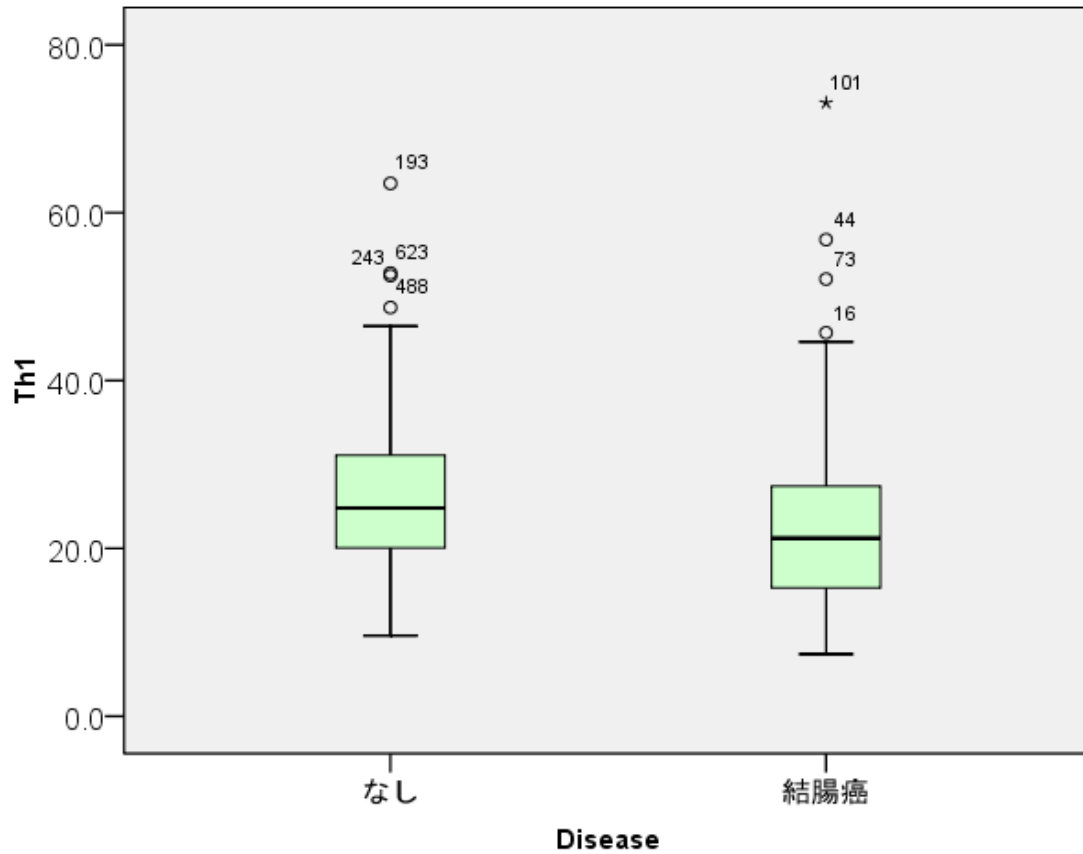
	Disease		統計量	標準誤差	
TNFa	健常人対照	平均値	5780.78	146.639	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	5492.20	
			上限	6069.36	
		5%トリム平均	5745.24		
		中央値	5695.00		
		分散	6429425.597		
		標準偏差	2535.631		
		最小値	476		
		最大値	12004		
		範囲	11528		
		4分位範囲	3879		
		歪度	.148	.141	
		尖度	-.695	.281	
		大腸がん	平均値	2836.56	310.190
	平均値の 95% 信頼区間		下限	2223.75	
			上限	3449.37	
	5%トリム平均		2396.49		
	中央値		1045.50		
	分散		14817539.166		
	標準偏差		3849.356		
	最小値		0		
	最大値		26695		
	範囲		26695		
4分位範囲	4345				
歪度	2.441		.195		
尖度	9.587	.389			



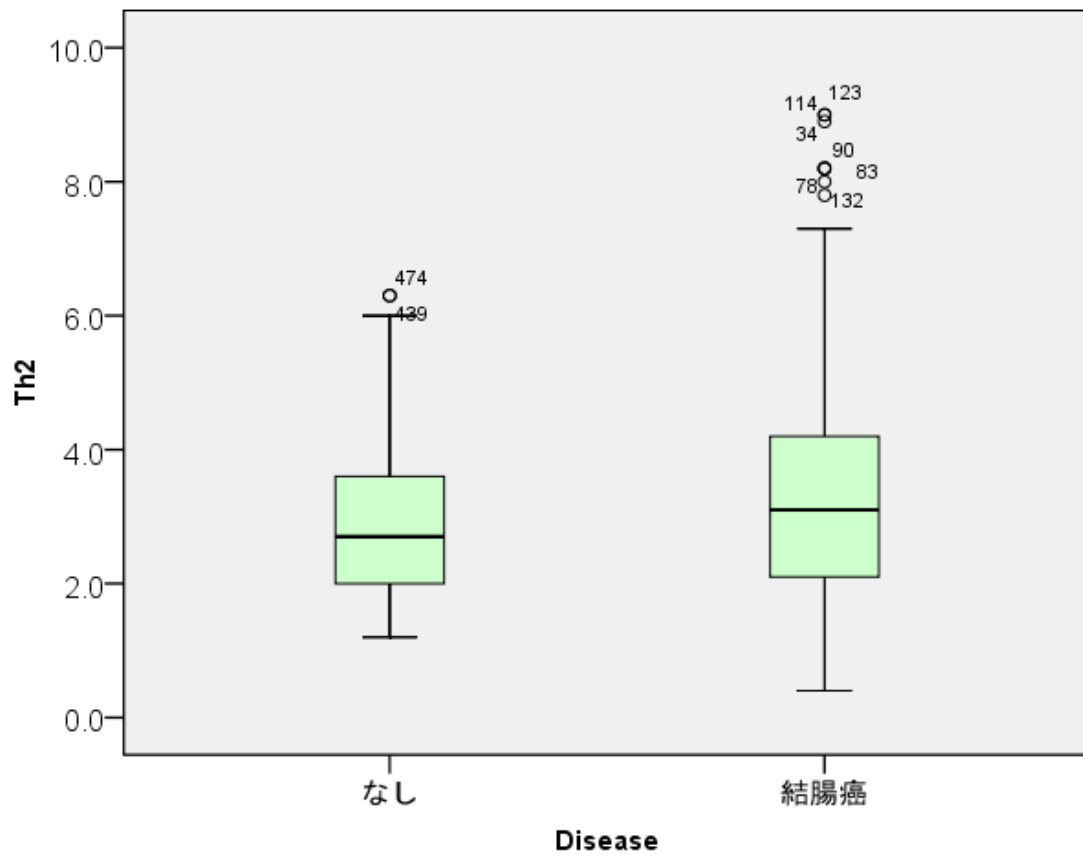
Disease		統計量	標準誤差		
NK	健常人対照	平均値	38.61	.833	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		36.97
			上限		40.24
		5%トリム平均	38.54		
		中央値	38.00		
		分散	207.421		
		標準偏差	14.402		
		最小値	7		
		最大値	69		
		範囲	62		
		4分位範囲	20		
		歪度	.120		.141
		尖度	-.735		.281
		大腸がん	平均値		32.84
	平均値の 95% 信頼区間		下限	30.34	
			上限	35.35	
	5%トリム平均		32.33		
	中央値		30.00		
	分散		247.897		
	標準偏差		15.745		
最小値	4				
最大値	76				
範囲	72				
4分位範囲	23				
歪度	.456	.195			
尖度	-.408	.389			



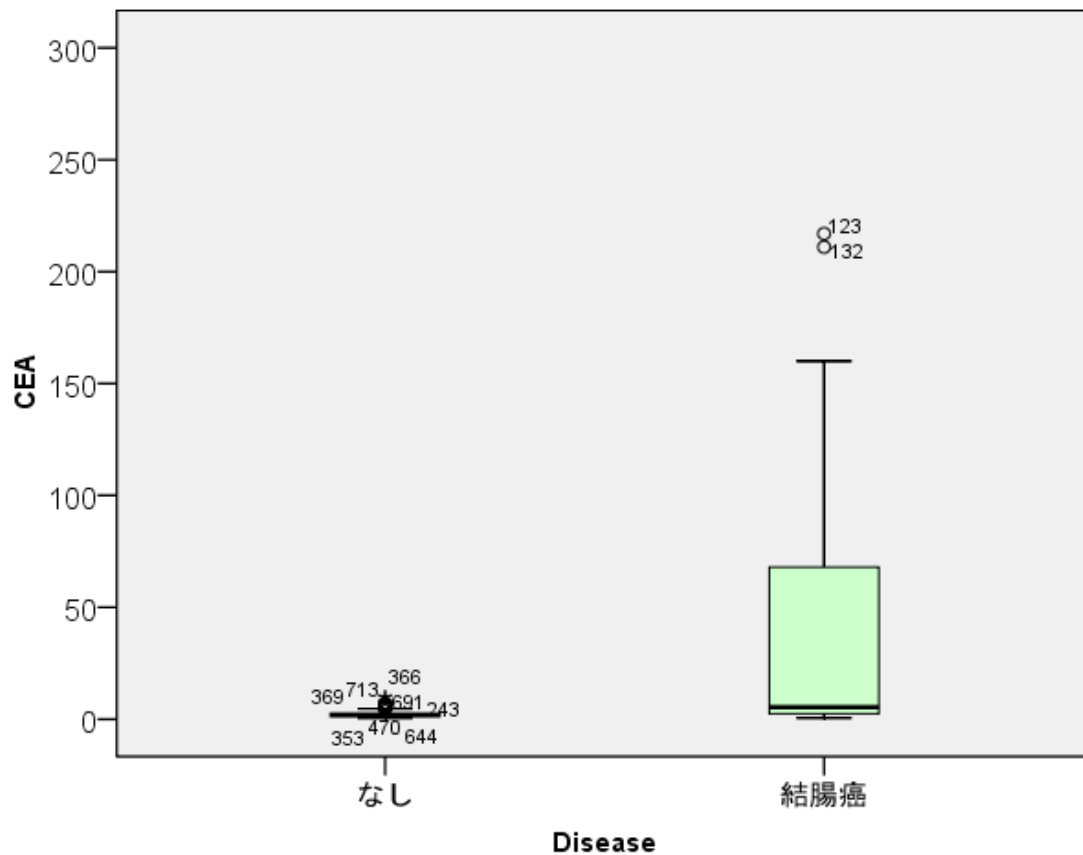
	Disease		統計量	標準誤差	
Th1	健常人対照	平均値	26.155	.4987	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	25.174	
			上限	27.136	
		5%トリム平均	25.794		
		中央値	24.800		
		分散	74.348		
		標準偏差	8.6225		
		最小値	9.6		
		最大値	63.5		
		範囲	53.9		
		4分位範囲	11.2		
		歪度	.720	.141	
		尖度	.803	.281	
		大腸がん	平均値	22.804	.8167
			平均値の 95% 信頼区間	下限	21.190
	上限			24.417	
	5%トリム平均		21.992		
	中央値		21.200		
	分散		102.720		
	標準偏差		10.1351		
	最小値		7.4		
	最大値		73.1		
	範囲		65.7		
4分位範囲	12.2				
歪度	1.454	.195			
尖度	3.805	.389			



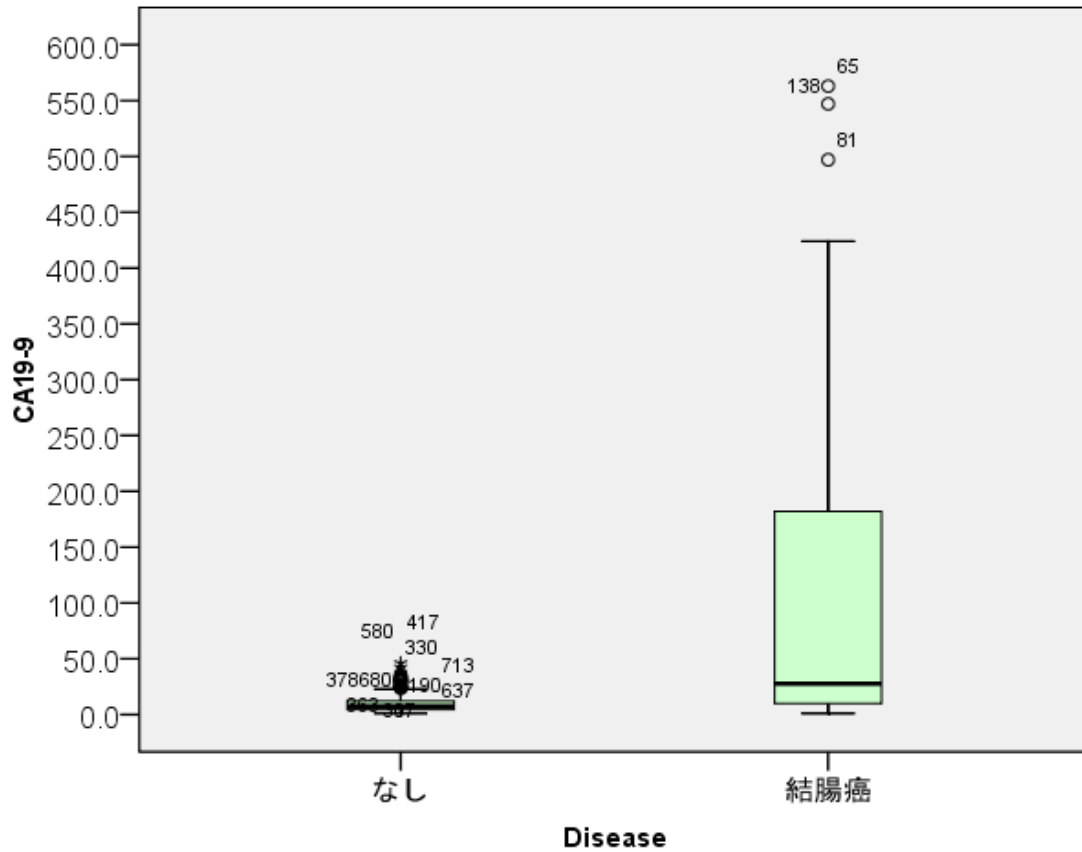
Disease		統計量	標準誤差		
Th2	健常人対照	平均値	2.879	.0658	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.750
			上限		3.009
		5%トリム平均	2.822		
		中央値	2.700		
		分散	1.295		
		標準偏差	1.1378		
		最小値	1.2		
		最大値	6.3		
		範囲	5.1		
		4分位範囲	1.6		
		歪度	.658		.141
		尖度	-.081		.281
		大腸がん	平均値		3.436
	平均値の 95% 信頼区間		下限	3.142	
			上限	3.729	
	5%トリム平均		3.300		
	中央値		3.100		
	分散		3.405		
標準偏差	1.8452				
最小値	.4				
最大値	9.0				
範囲	8.6				
4分位範囲	2.2				
歪度	1.066		.195		
尖度	.960		.389		



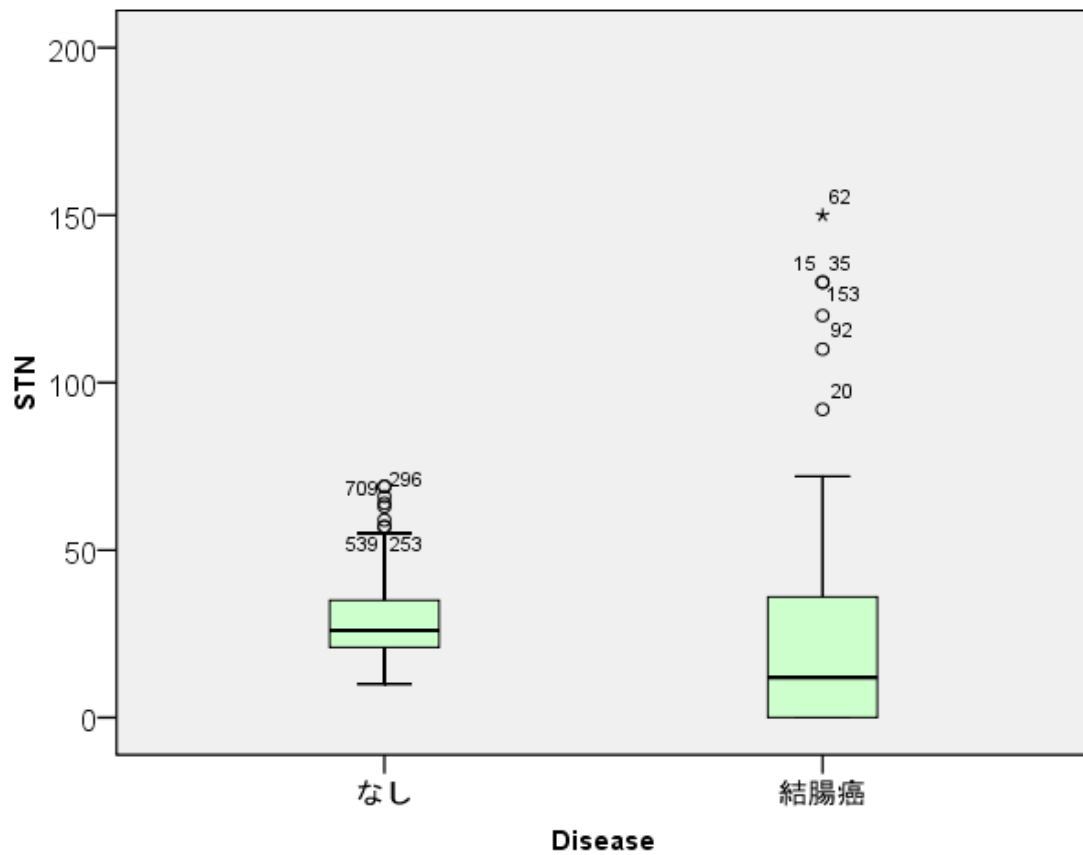
Disease		統計量	標準誤差					
CEA	健常人対照	平均値	2.10	.077				
		平均値の 95% 信頼区間	下限		1.95			
			上限		2.26			
		5%トリム平均	1.96					
		中央値	1.80					
		分散	1.785					
		標準偏差	1.336					
		最小値	1					
		最大値	10					
		範囲	9					
		4分位範囲	2					
		歪度	2.299		.141			
		尖度	8.557		.281			
		大腸がん	大腸がん		平均値	281.08	65.520	
					平均値の 95% 信頼区間	下限		151.63
						上限		410.52
5%トリム平均	125.41							
中央値	5.40							
分散	661105.452							
標準偏差	813.084							
最小値	1							
最大値	5090							
範囲	5090							
4分位範囲	66							
歪度	4.025			.195				
尖度	17.753			.389				



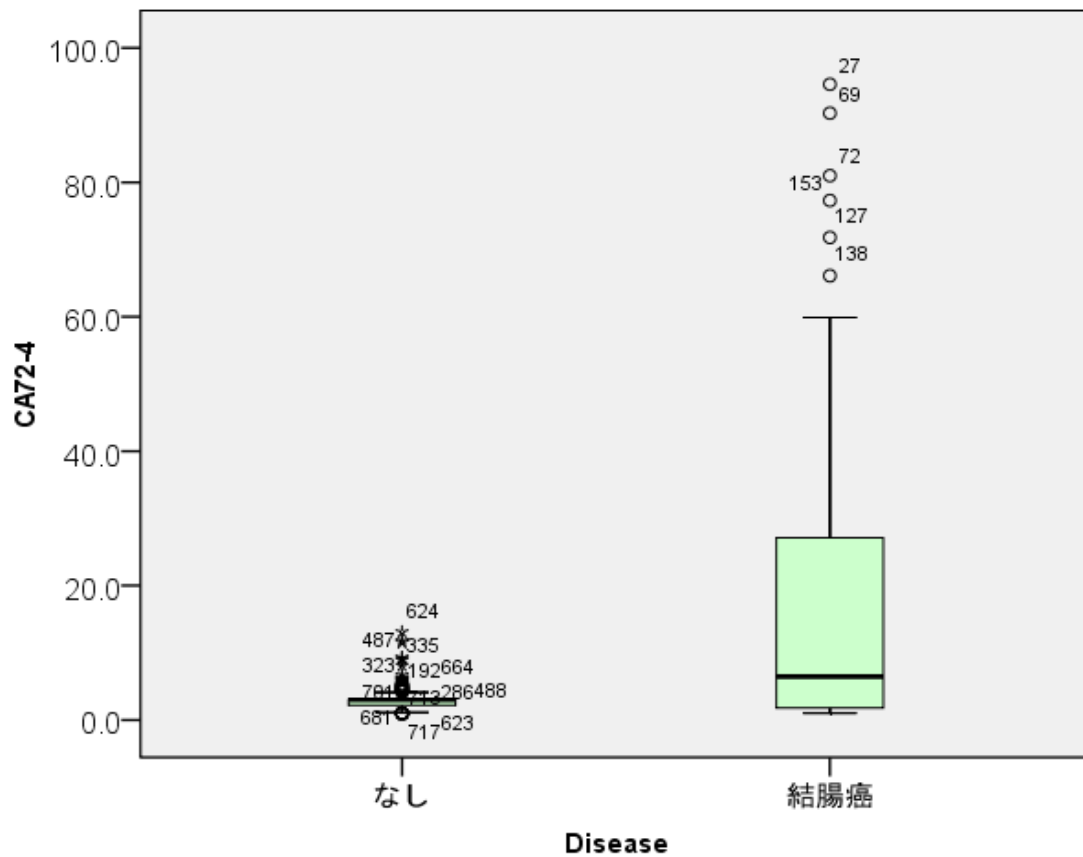
Disease		統計量	標準誤差			
CA19-9	健常人対照	平均値	9.842	.4665		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	8.924		
			上限	10.761		
		5%トリム平均	9.008			
		中央値	7.500			
		分散	65.075			
		標準偏差	8.0669			
		最小値	1.0			
		最大値	46.2			
		範囲	45.2			
		4分位範囲	7.8			
		歪度	1.676	.141		
		尖度	2.958	.281		
		大腸がん		平均値	1207.477	478.2347
				平均値の 95% 信頼区間	下限	262.681
上限	2152.273					
5%トリム平均	287.704					
中央値	27.700					
分散	35221101.609					
標準偏差	5934.7369					
最小値	1.0					
最大値	65400.0					
範囲	65399.0					
4分位範囲	174.1					
歪度	8.984			.195		
尖度	92.114			.389		



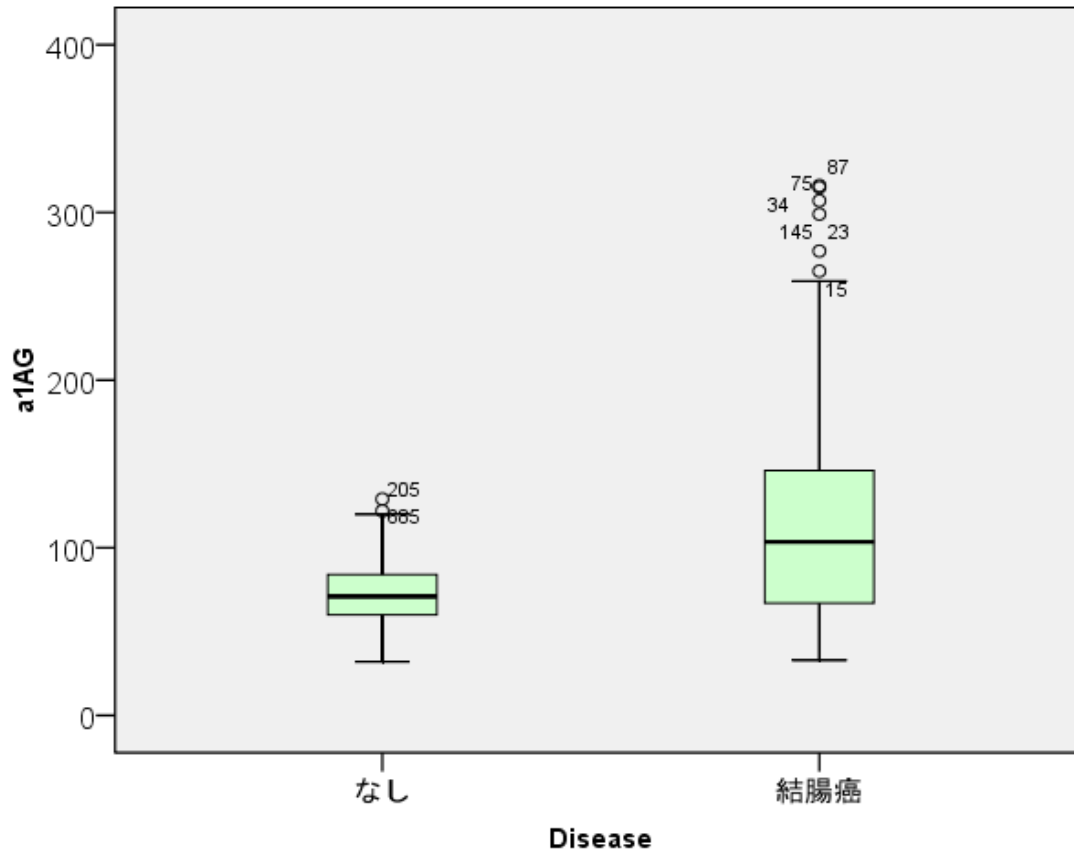
	Disease		統計量	標準誤差	
STN	健常人対照	平均値	28.83	.625	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	27.60	
			上限	30.06	
		5%トリム平均	28.08		
		中央値	26.00		
		分散	116.847		
		標準偏差	10.810		
		最小値	10		
		最大値	69		
		範囲	59		
		4分位範囲	14		
		歪度	1.093	.141	
		尖度	1.400	.281	
		大腸がん	平均値	42.66	11.405
	平均値の 95% 信頼区間		下限	20.13	
			上限	65.19	
	5%トリム平均		20.31		
	中央値		11.95		
	分散		20032.869		
	標準偏差		141.538		
	最小値		0		
	最大値		1500		
	範囲		1500		
4分位範囲	36				
歪度	8.063	.195			
尖度	76.746	.389			



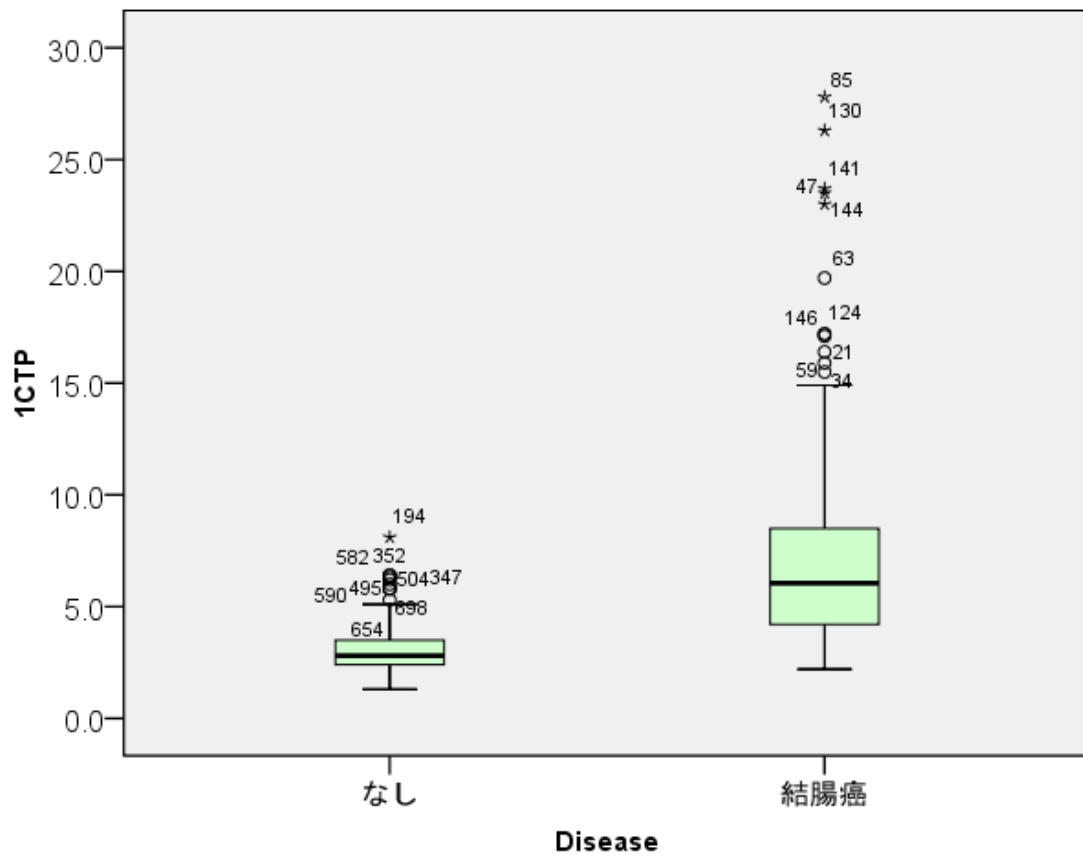
Disease		統計量	標準誤差				
CA72-4	健常人対照	平均値	2.995	.0903			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.818		
			上限		3.173		
		5%トリム平均	2.827				
		中央値	3.000				
		分散	2.440				
		標準偏差	1.5621				
		最小値	1.0				
		最大値	13.1				
		範囲	12.1				
		4分位範囲	.8				
		歪度	2.809		.141		
		尖度	13.164		.281		
		大腸がん	大腸がん		平均値	81.127	28.9863
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	138.392						
5%トリム平均	25.122						
中央値	6.450						
分散	129391.239						
標準偏差	359.7099						
最小値	1.0						
最大値	3740.0						
範囲	3739.0						
4分位範囲	25.5						
歪度	8.132			.195			
尖度	74.936			.389			



	Disease		統計量	標準誤差	
a1AG	健常人対照	平均値	72.24	1.029	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	70.21	
			上限	74.26	
		5%トリム平均	71.90		
		中央値	71.00		
		分散	316.631		
		標準偏差	17.794		
		最小値	32		
		最大値	129		
		範囲	97		
		4分位範囲	24		
		歪度	.331	.141	
		尖度	-.031	.281	
		大腸がん	平均値	116.94	5.070
			平均値の 95% 信頼区間	下限	106.92
	上限			126.95	
	5%トリム平均		111.62		
	中央値		103.50		
	分散		3959.185		
	標準偏差		62.922		
	最小値		33		
	最大値		316		
	範囲		283		
	4分位範囲	80			
	歪度	1.215	.195		
尖度	1.171	.389			



Disease		統計量	標準誤差			
1CTP	健常人対照	平均値	3.023	.0569		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.911		
			上限	3.135		
		5%トリム平均	2.943			
		中央値	2.800			
		分散	.967			
		標準偏差	.9836			
		最小値	1.3			
		最大値	8.1			
		範囲	6.8			
		4分位範囲	1.1			
		歪度	1.427	.141		
		尖度	3.293	.281		
		大腸がん		平均値	8.093	.6090
				平均値の 95% 信頼区間	下限	6.890
上限	9.296					
5%トリム平均	6.949					
中央値	6.050					
分散	57.111					
標準偏差	7.5572					
最小値	2.2					
最大値	56.0					
範囲	53.8					
4分位範囲	4.5					
歪度	3.982			.195		
尖度	20.439			.389		



D) 二群間の差の検定 (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	34.00	37.00	44.00	51.00	61.00	70.00	74.00
		大腸がん	41.50	45.50	54.00	65.00	73.00	79.00	83.25
IL12		健常人対照	15.800	21.000	30.800	51.300	74.300	101.900	113.200
		大腸がん	7.800	7.800	7.800	7.800	31.450	68.500	140.650
IFNg		健常人対照	13.600	16.400	24.100	38.400	59.100	85.700	99.800
		大腸がん	1.275	1.750	2.775	12.850	30.500	51.200	85.000
TNFa		健常人対照	1925.00	2486.00	3685.00	5695.00	7564.00	9153.00	9776.00
		大腸がん	.00	70.95	181.50	1045.50	4526.00	8616.00	9363.50
NK		健常人対照	16.00	19.00	28.00	38.00	48.00	60.00	63.00
		大腸がん	10.00	13.00	20.75	30.00	44.00	53.50	63.00
Th1		健常人対照	14.100	16.000	20.000	24.800	31.200	38.500	41.500
		大腸がん	10.575	11.800	15.300	21.200	27.500	35.350	42.675
Th2		健常人対照	1.300	1.500	2.000	2.700	3.600	4.500	5.000
		大腸がん	1.175	1.450	2.075	3.100	4.225	5.900	7.850
CEA		健常人対照	.70	.80	1.20	1.80	2.70	3.50	4.50
		大腸がん	1.18	1.55	2.38	5.40	68.38	952.50	2162.50
CA19-9		健常人対照	1.000	2.400	4.400	7.500	12.200	21.900	29.600
		大腸がん	1.000	3.350	9.875	27.700	184.000	1715.000	5680.000
STN		健常人対照	15.00	18.00	21.00	26.00	35.00	43.00	50.00
		大腸がん	.00	.00	.00	11.95	36.00	67.00	167.50
CA72-4		健常人対照	1.000	1.200	2.200	3.000	3.000	4.400	5.500
		大腸がん	1.000	1.000	1.775	6.450	27.300	120.000	300.750
a1AG		健常人対照	46.00	51.00	60.00	71.00	84.00	96.00	103.00
		大腸がん	47.75	53.00	67.00	103.50	147.00	204.50	256.75
1CTP		健常人対照	1.800	2.000	2.400	2.800	3.500	4.200	5.000
		大腸がん	2.900	3.400	4.175	6.050	8.625	15.200	23.125

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	719	54.78	13.164	20	94	45.00	54.00	65.00
IL12	719	53.943	163.0402	7.8	4290.9	21.600	39.400	68.100
IFNg	719	38.168	28.0473	.8	210.7	17.600	30.900	51.500
TNFa	719	4953.38	3011.841	0	26695	2782.00	4760.00	7066.00
NK	719	34.44	14.911	2	76	23.00	34.00	45.00
Th1	719	25.621	8.9842	7.4	73.1	18.900	24.600	30.800
Th2	719	2.868	1.3385	.4	9.0	1.900	2.600	3.600
CEA	719	61.70	392.446	1	5090	1.20	1.90	3.00
CA19-9	719	267.288	2783.2829	1.0	65400.0	5.600	9.400	18.900
CA72-4	719	19.762	169.1203	1.0	3740.0	2.800	3.000	3.600
STN	456	33.48	82.802	0	1500	18.00	25.00	35.00
a1AG	715	79.34	38.256	32	316	58.00	70.00	87.00
1CTP	715	4.142	4.1529	1.3	56.0	2.500	3.200	4.100
Cancer	719	.21	.411	0	1	.00	.00	.00

検定統計量 ^a				
	Mann-Whitney の U	Wilcoxon の W	Z	漸近有意確率 (両側)
Age	23581.500	183476.500	-8.722	.000
IL12	17638.500	29573.500	-11.337	.000
IFNg	19450.000	31385.000	-10.528	.000
TNFa	19009.000	30944.000	-10.721	.000
NK	39626.000	51561.000	-1.698	.089
Th1	31730.500	43665.500	-5.153	.000
Th2	34012.000	193907.000	-4.157	.000
CEA	13532.000	173427.000	-13.124	.000
CA19-9	20966.500	180861.500	-9.866	.000
CA72-4	27724.500	187619.500	-7.257	.000
STN	15671.500	27606.500	-5.713	.000
a1AG	21258.000	178899.000	-9.664	.000
1CTP	7728.500	165369.500	-15.630	.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。