

## 治療症例数第2位：肺がん（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肺がん全症例247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	69.6	69.6	69.6
	肺がん	247	30.4	30.4	100.0
	合計	812	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

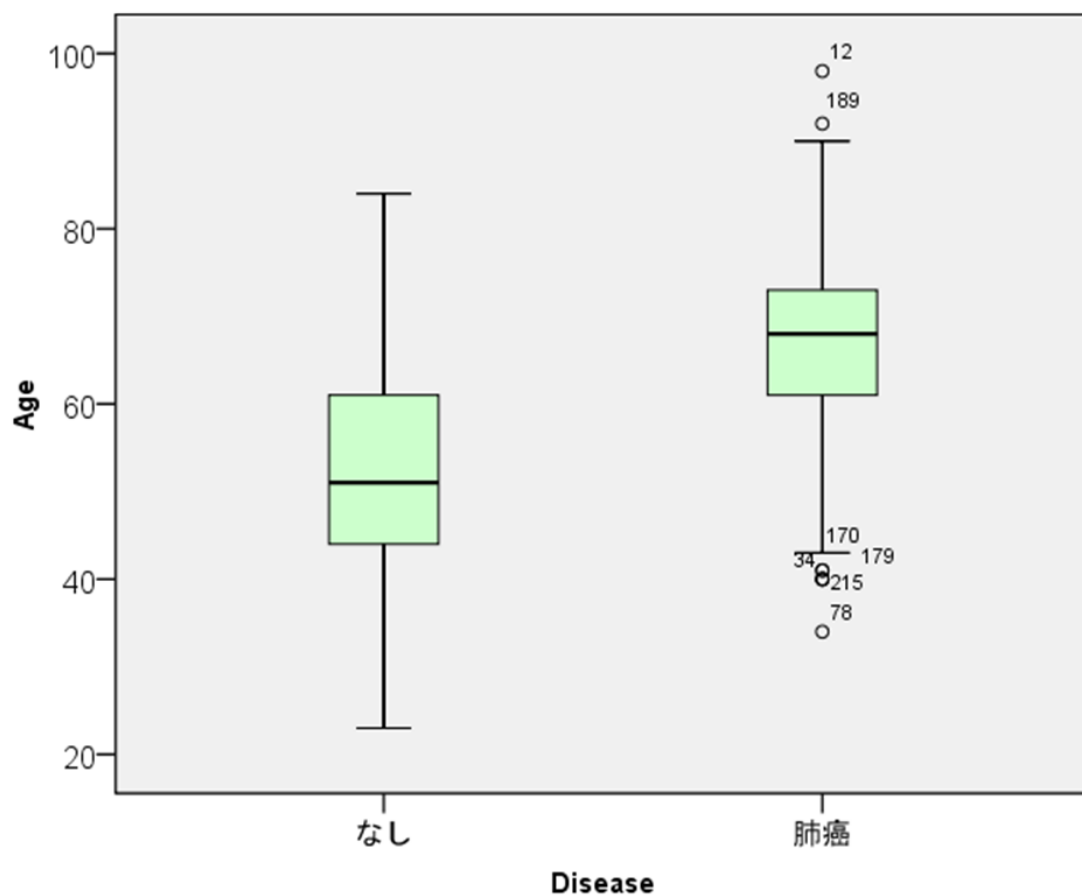
phytohemagglutinin (PHA) 刺激に基づく末梢血単核球のサイトカイン産生能（インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、インターロイキン12 (IL-12)、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) ならびにフローサイトメトリー法によるTh1、Th2 subset比 (phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + Ionomycin)、そしてK-562継代細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞傷害活性を測定した。

##### ・がん活動性指標としてのパラメータ測定

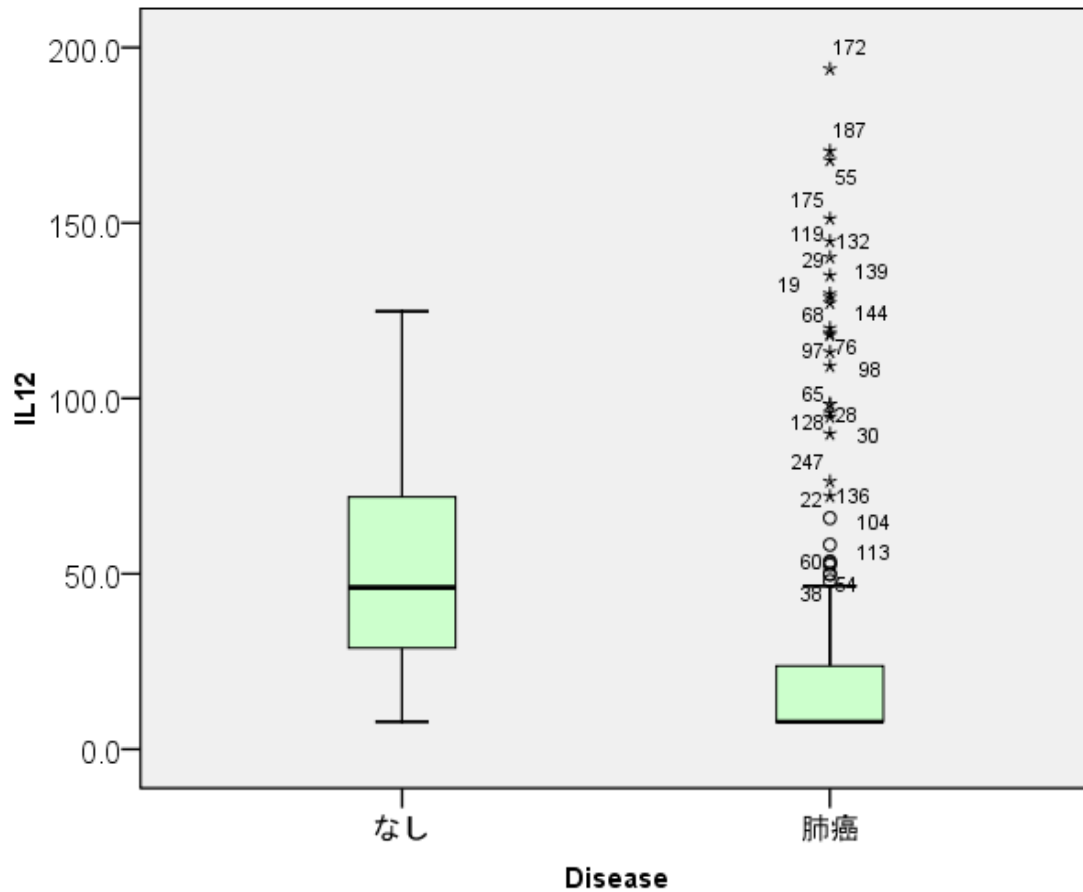
がん関連抗原として一般に実施可能なパラメータを21種測定し、その中でも当該検討疾患との関連性が高い傾向を示したマーカー9種 (CEA, CA19-9, SLX, TPA, SCC, CYFRA, PRO-GRP,  $\alpha$ 1AG, ICTP) を検討に供し、それぞれの測定値はBox and Spur図で示し、2群間の差の検討にはMann-Whitney U testを用いた。

C) 各種パラメータの対比

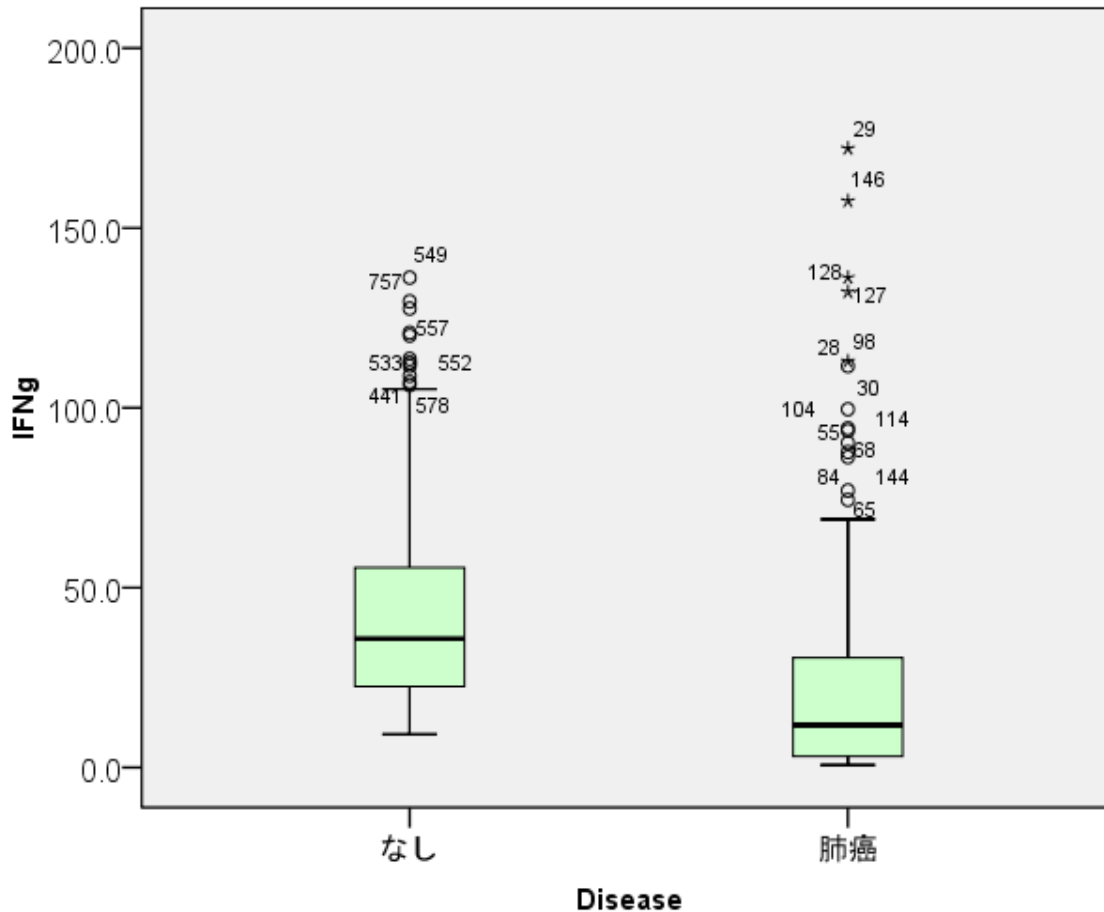
	Disease		統計量	標準誤差	
Age	健常人対照	平均値	52.47	.513	
		平均値の 95% 信 頼区間	下限	51.46	
			上限	53.48	
		5%trimmed平均	52.37		
		中央値	51.00		
		分散	147.567		
		標準偏差	12.148		
		最小値	23		
		最大値	84		
		範囲	61		
		4分位範囲	17		
		歪度	.155	.103	
		尖度	-.661	.206	
		肺がん	平均値	67.36	.667
	平均値の 95% 信 頼区間		下限	66.04	
			上限	68.67	
	5%trimmed平均		67.55		
	中央値		68.00		
	分散		109.913		
	標準偏差		10.484		
	最小値		34		
	最大値		98		
	範囲		64		
4分位範囲	12				
歪度	-.303	.155			
尖度	.570	.309			



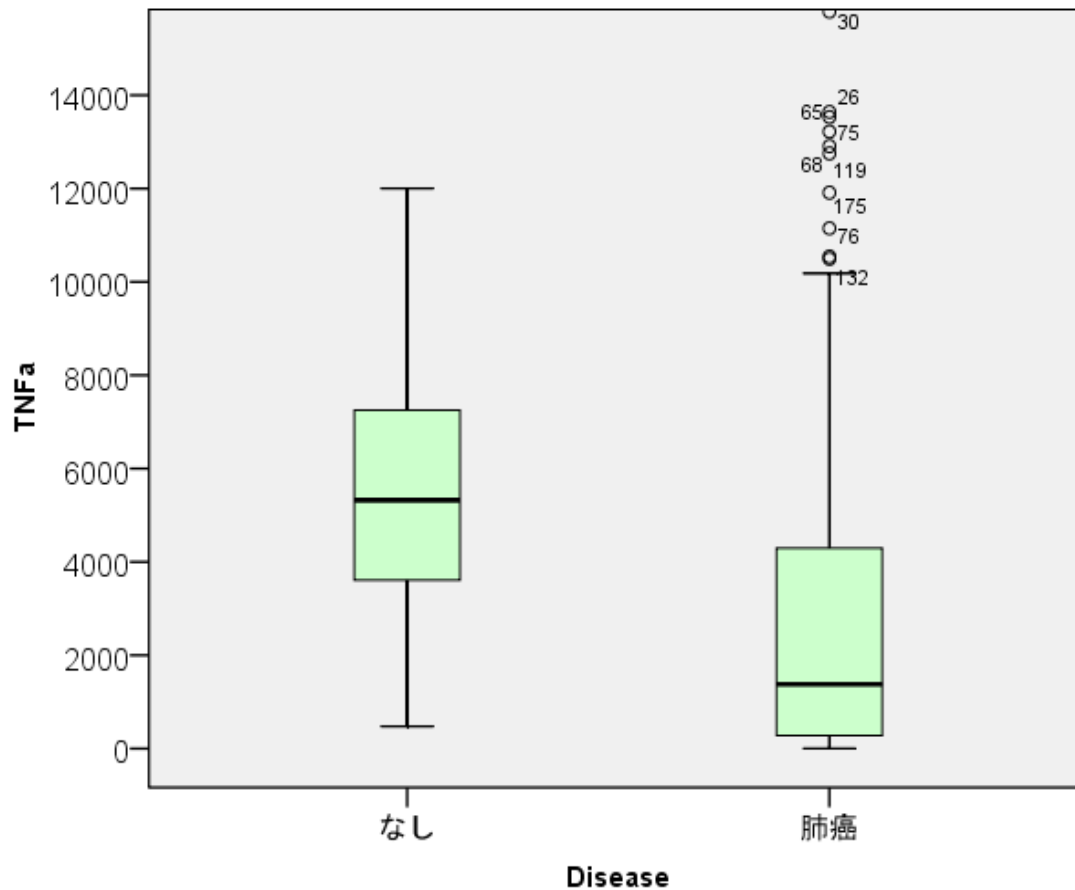
	Disease		統計量	標準誤差	
IL12	健康人対照	平均値	52.245	1.2300	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	49.829	
			上限	54.661	
		5%トリム平均	50.866		
		中央値	46.100		
		分散	848.734		
		標準偏差	29.1330		
		最小値	7.8		
		最大値	124.8		
		範囲	117.0		
		4分位範囲	43.2		
		歪度	.659	.103	
		尖度	-.481	.206	
		肺がん	平均値	29.411	3.6707
	平均値の 95% 信頼区間		下限	22.181	
			上限	36.641	
	5%トリム平均		20.136		
	中央値		7.800		
	分散		3328.109		
	標準偏差		57.6898		
最小値	7.8				
最大値	578.9				
範囲	571.1				
4分位範囲	16.0				
歪度	5.785	.155			
尖度	44.301	.309			



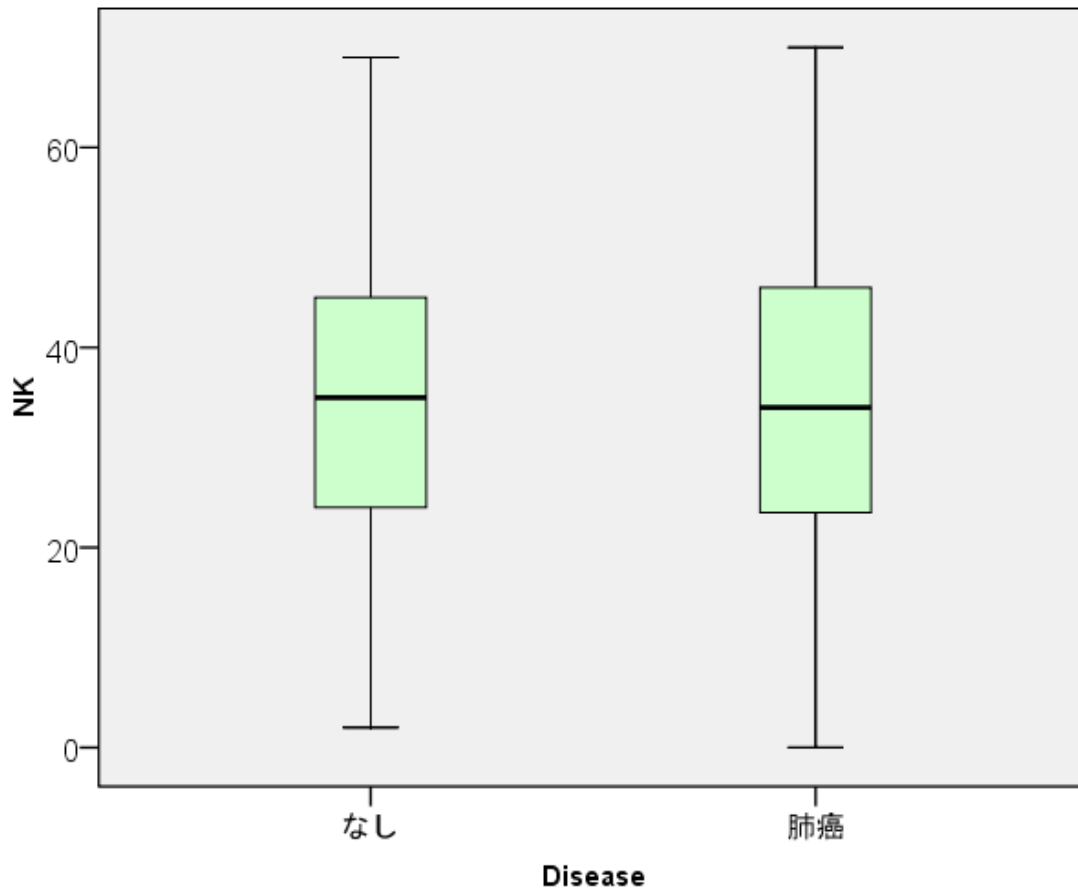
	Disease		統計量	標準誤差	
IFNg	健常人対照	平均値	42.661	1.0967	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	40.507	
			上限	44.815	
		5%トリム平均	40.793		
		中央値	35.800		
		分散	674.699		
		標準偏差	25.9750		
		最小値	9.2		
		最大値	136.2		
		範囲	127.0		
		4分位範囲	33.3		
		歪度	1.014	.103	
		尖度	.419	.206	
		肺がん	平均値	22.623	1.9330
	平均値の 95% 信頼区間		下限	18.816	
			上限	26.431	
	5%トリム平均		18.129		
	中央値		11.800		
	分散		922.866		
	標準偏差		30.3787		
	最小値		.7		
	最大値		228.0		
範囲	227.3				
4分位範囲	27.4				
歪度	3.064	.155			
尖度	12.856	.309			



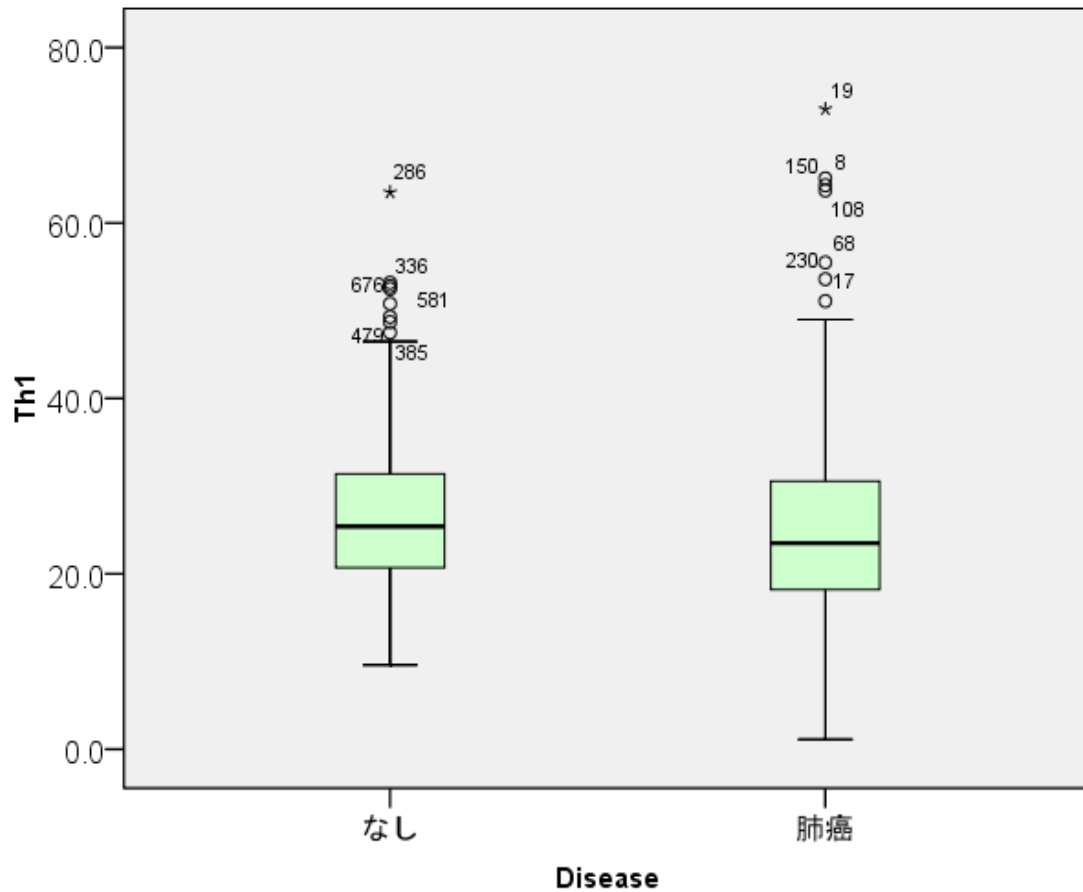
	Disease		統計量	標準誤差	
TNFα	健常人対照	平均値	5533.84	103.323	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	5330.89	
			上限	5736.79	
		5%トリム平均	5481.09		
		中央値	5321.00		
		分散	5988985.377		
		標準偏差	2447.240		
		最小値	476		
		最大値	12004		
		範囲	11528		
		4分位範囲	3654		
		歪度	.291	.103	
		尖度	-.598	.206	
		肺がん	平均値	2952.69	234.752
	平均値の 95% 信頼区間		下限	2490.31	
			上限	3415.07	
	5%トリム平均		2535.16		
	中央値		1379.00		
	分散		13611824.300		
	標準偏差		3689.421		
	最小値		0		
	最大値		18594		
範囲	18594				
4分位範囲	4121				
歪度	1.676	.155			
尖度	2.554	.309			



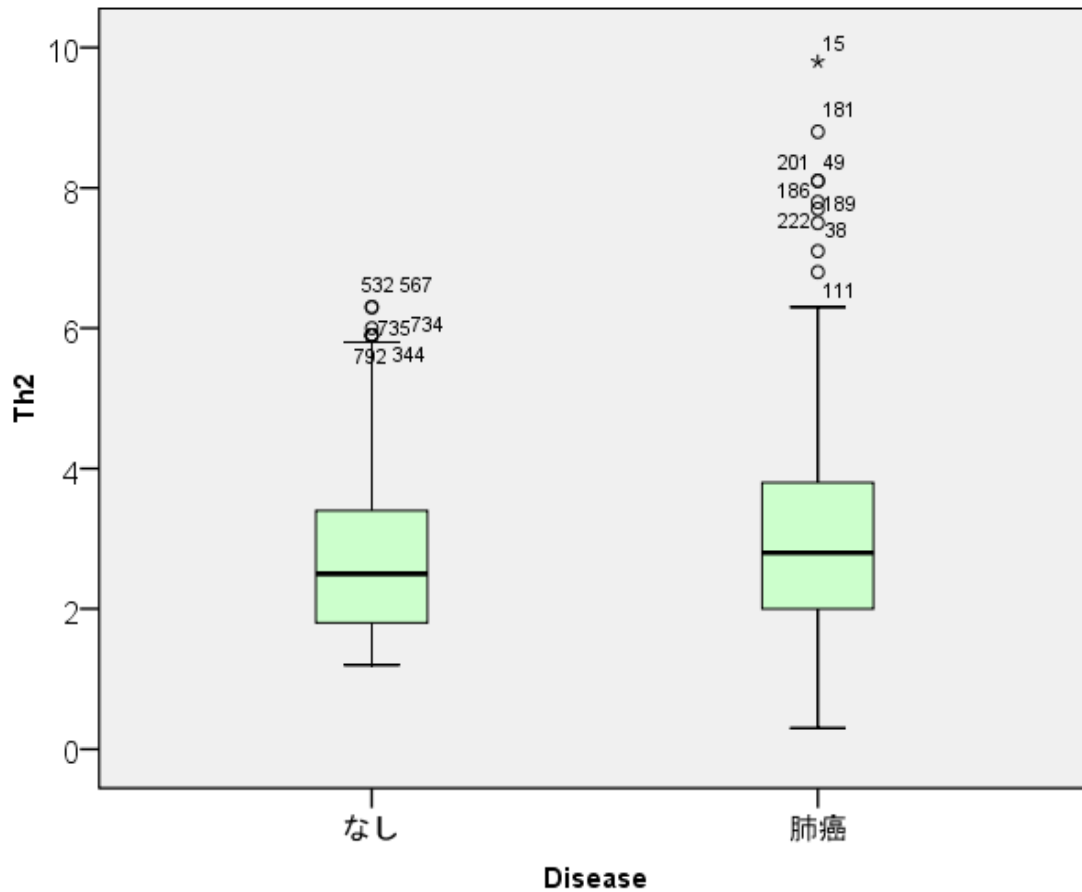
Disease		統計量	標準誤差		
NK	健常人対照	平均値	34.96	.619	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	33.75	
			上限	36.18	
		5%トリム平均	34.80		
		中央値	35.00		
		分散	215.049		
		標準偏差	14.665		
		最小値	2		
		最大値	69		
		範囲	67		
		4分位範囲	21		
		歪度	.198	.103	
		尖度	-.600	.206	
		肺がん	平均値	34.60	.989
			平均値の 95% 信頼区間	下限	32.66
	上限			36.55	
	5%トリム平均		34.55		
	中央値		34.00		
	分散		241.574		
	標準偏差		15.543		
	最小値		0		
	最大値		70		
	範囲		70		
4分位範囲	23				
歪度	.118	.155			
尖度	-.666	.309			



	Disease		統計量	標準誤差			
Th1	健常人対照	平均値	26.425	.3582			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	25.721			
			上限	27.129			
		5%トリム平均	26.131				
		中央値	25.400				
		分散	71.996				
		標準偏差	8.4850				
		最小値	9.6				
		最大値	63.5				
		範囲	53.9				
		4分位範囲	10.8				
		歪度	.587	.103			
		尖度	.476	.206			
		肺がん	肺がん	平均値	25.231	.6712	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	23.909	
					上限	26.553	
5%トリム平均	24.449						
中央値	23.500						
分散	111.284						
標準偏差	10.5491						
最小値	1.1						
最大値	73.0						
範囲	71.9						
4分位範囲	12.4						
歪度	1.329			.155			
尖度	3.070			.309			

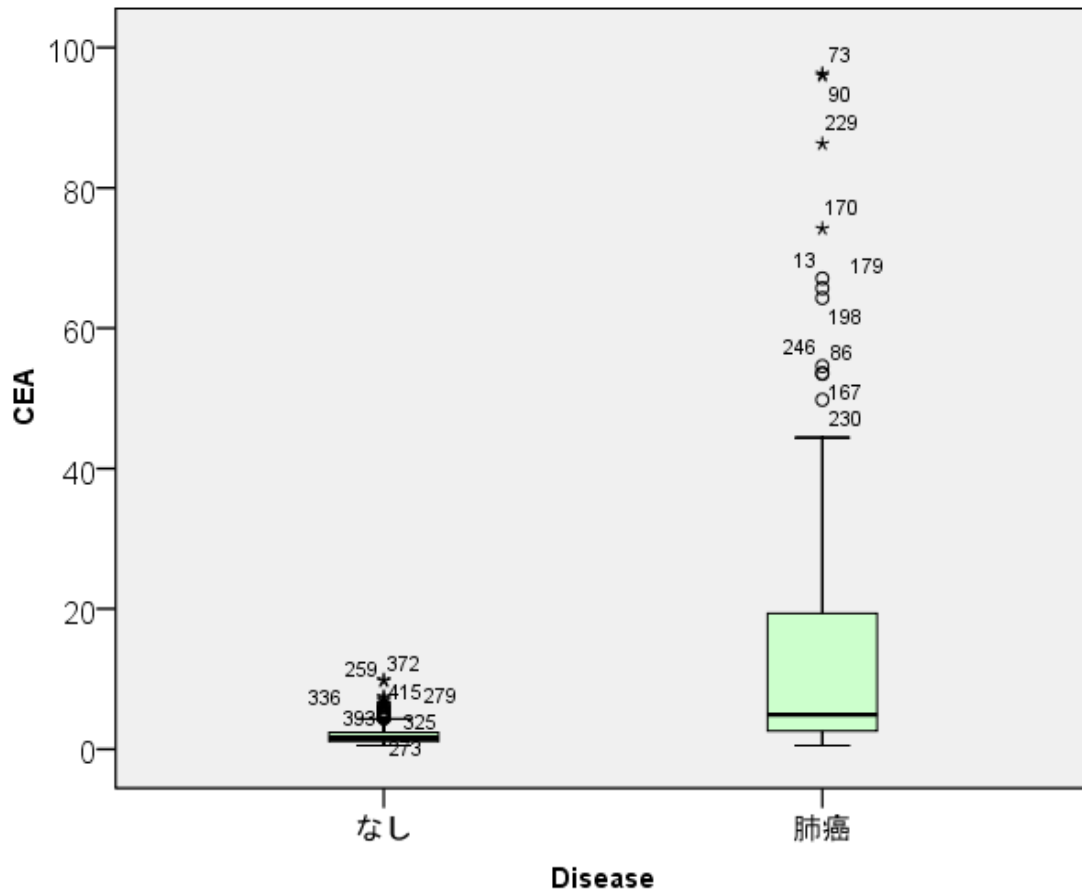


	Disease		統計量	標準誤差	
Th2	健常人対照	平均値	2.72	.047	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.63	
			上限	2.81	
		5%トリム平均	2.65		
		中央値	2.50		
		分散	1.248		
		標準偏差	1.117		
		最小値	1		
		最大値	6		
		範囲	5		
		4分位範囲	2		
		歪度	.813	.103	
		尖度	.131	.206	
		肺がん	平均値	3.18	.107
	平均値の 95% 信頼区間		下限	2.97	
			上限	3.39	
	5%トリム平均		3.04		
	中央値		2.80		
	分散		2.854		
	標準偏差		1.689		
最小値	0				
最大値	12				
範囲	12				
4分位範囲	2				
歪度	1.594	.155			
尖度	4.249	.309			

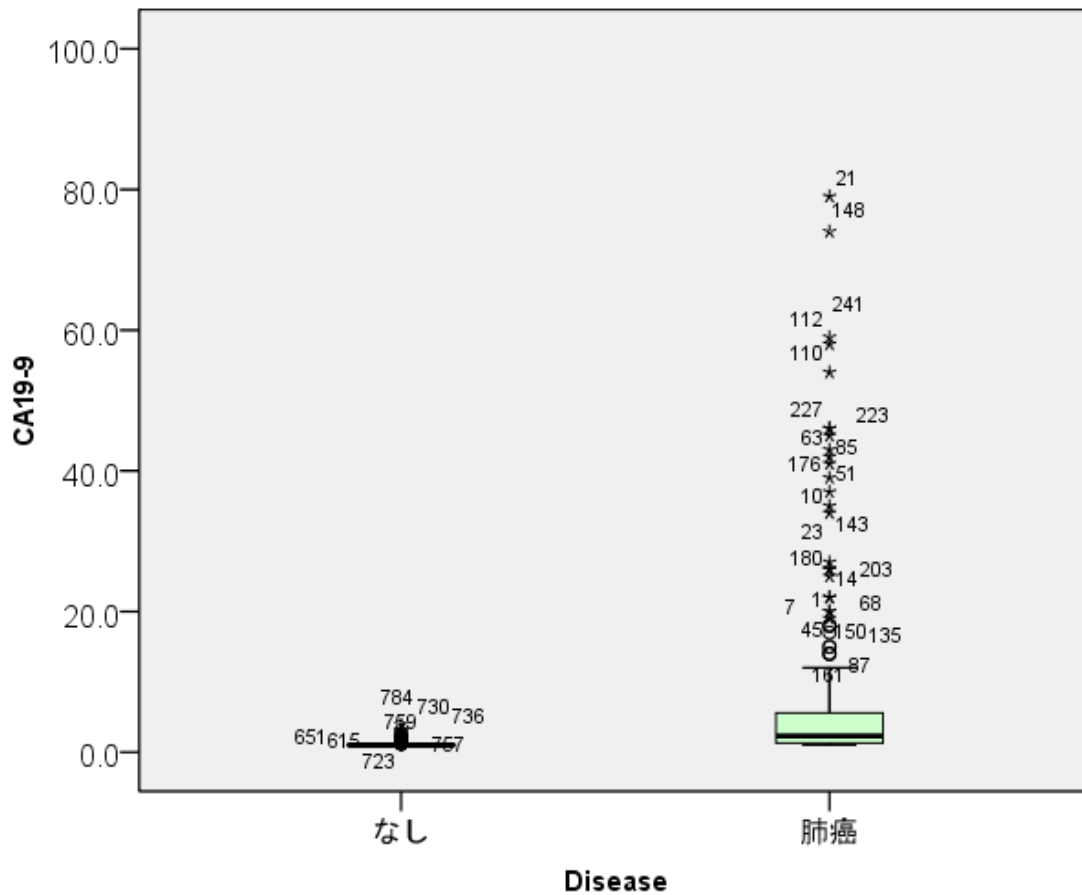




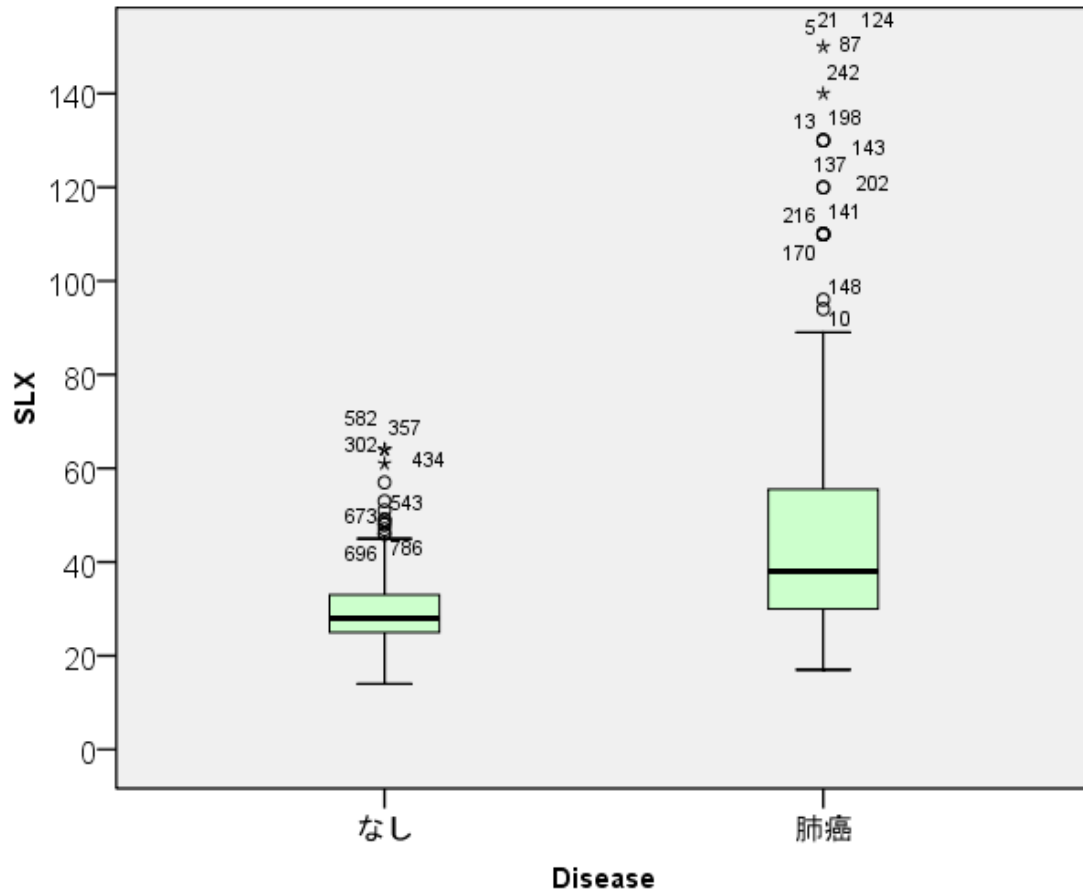
Disease		統計量	標準誤差				
CEA	健常人対照	平均値	1.90	.052			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		1.80		
			上限		2.00		
		5%トリム平均	1.77				
		中央値	1.60				
		分散	1.524				
		標準偏差	1.235				
		最小値	1				
		最大値	10				
		範囲	9				
		4分位範囲	1				
		歪度	2.179		.103		
		尖度	7.944		.206		
		肺がん	肺がん		平均値	147.83	53.559
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	253.33						
5%トリム平均	20.44						
中央値	4.90						
分散	708539.253						
標準偏差	841.748						
最小値	1						
最大値	9140						
範囲	9140						
4分位範囲	17						
歪度	8.036			.155			
尖度	70.380			.309			



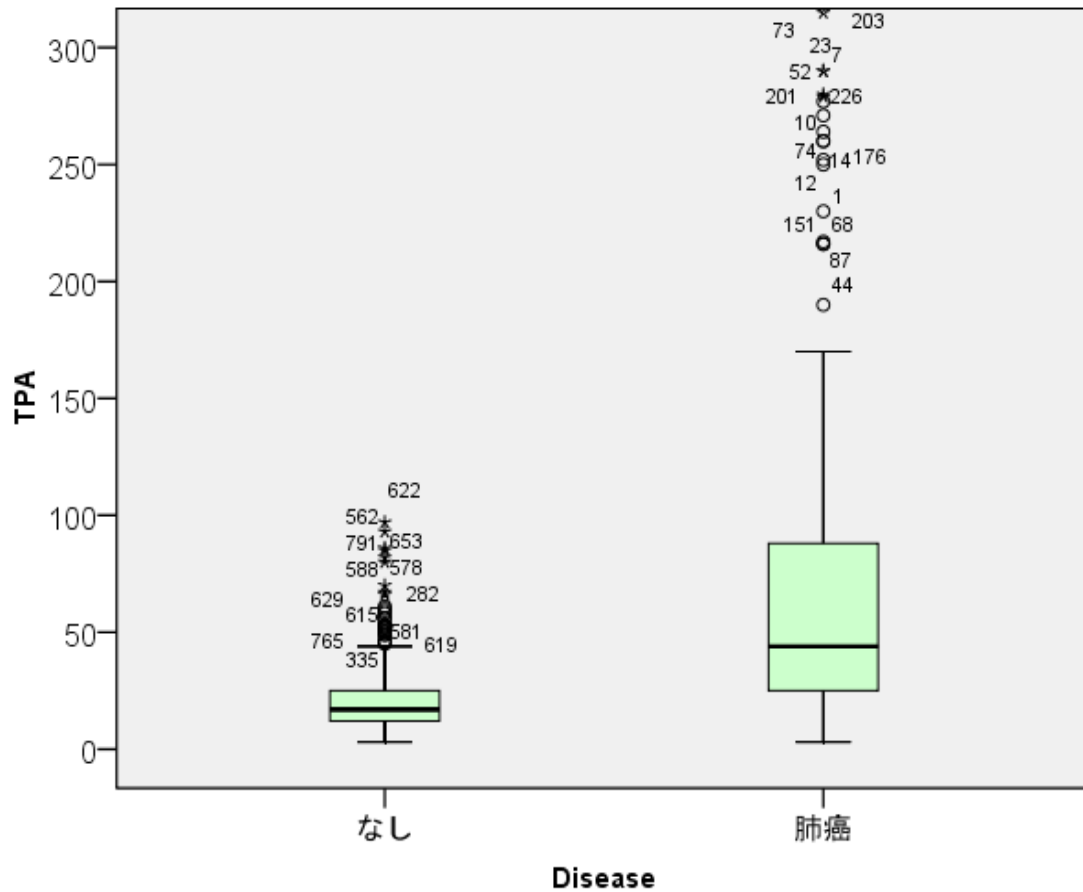
	Disease		統計量	標準誤差			
CA19-9	健常人対照	平均値	11.012	.3666			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	10.292			
			上限	11.732			
		5%トリム平均	10.166				
		中央値	8.300				
		分散	75.376				
		標準偏差	8.6819				
		最小値	1.0				
		最大値	49.3				
		範囲	48.3				
		4分位範囲	9.1				
		歪度	1.594	.103			
		尖度	2.703	.206			
		肺がん	肺がん	平均値	124.273	34.4548	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	56.409	
					上限	192.137	
5%トリム平均	45.837						
中央値	17.000						
分散	293221.410						
標準偏差	541.4992						
最小値	1.0						
最大値	6920.0						
範囲	6919.0						
4分位範囲	34.4						
歪度	9.624			.155			
尖度	108.650			.309			



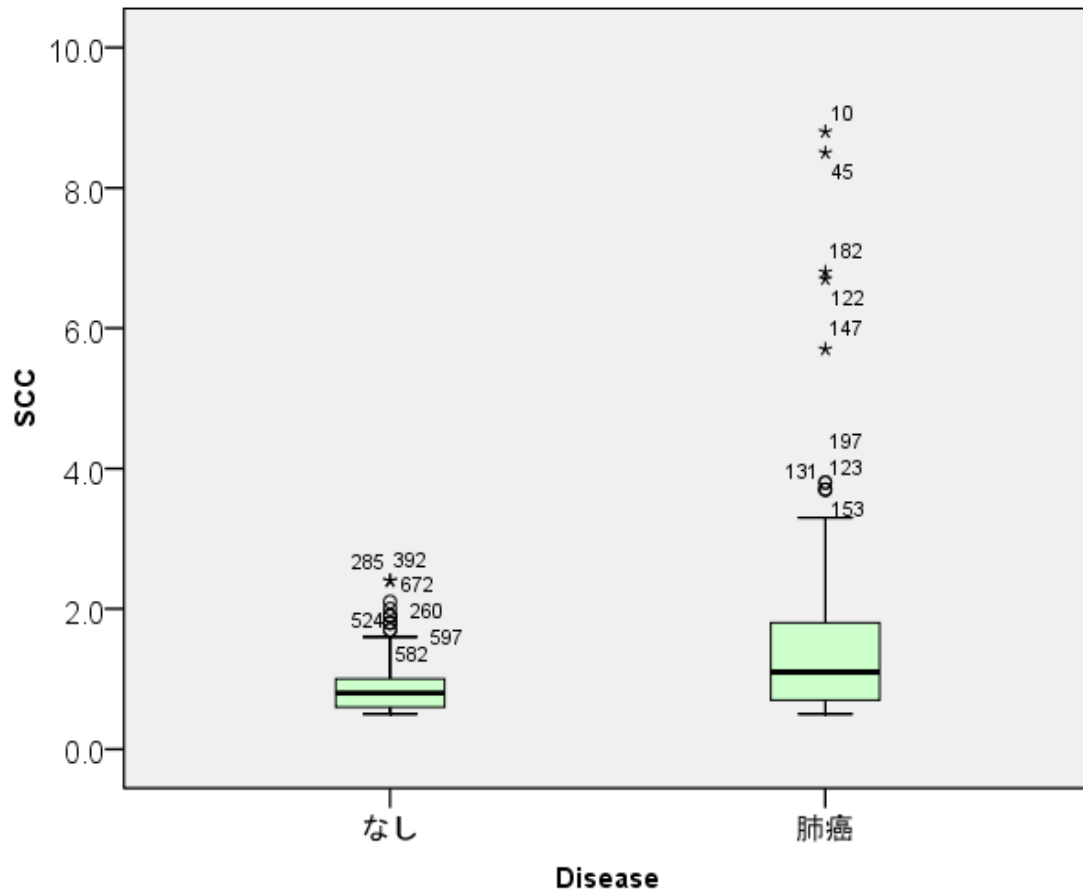
	Disease		統計量	標準誤差		
SLX	健常人対照	平均値	29.39	.297		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	28.80		
			上限	29.97		
		5%トリム平均	28.93			
		中央値	28.00			
		分散	49.527			
		標準偏差	7.038			
		最小値	14			
		最大値	64			
		範囲	50			
		4分位範囲	8			
		歪度	1.320	.103		
		尖度	3.604	.206		
		肺がん	肺がん	平均値	83.72	16.334
				平均値の 95% 信頼区間	下限	51.55
上限	115.90					
5%トリム平均	50.04					
中央値	38.00					
分散	65902.729					
標準偏差	256.715					
最小値	17					
最大値	3700					
範囲	3683					
4分位範囲	26					
歪度	11.919			.155		
尖度	162.694			.309		



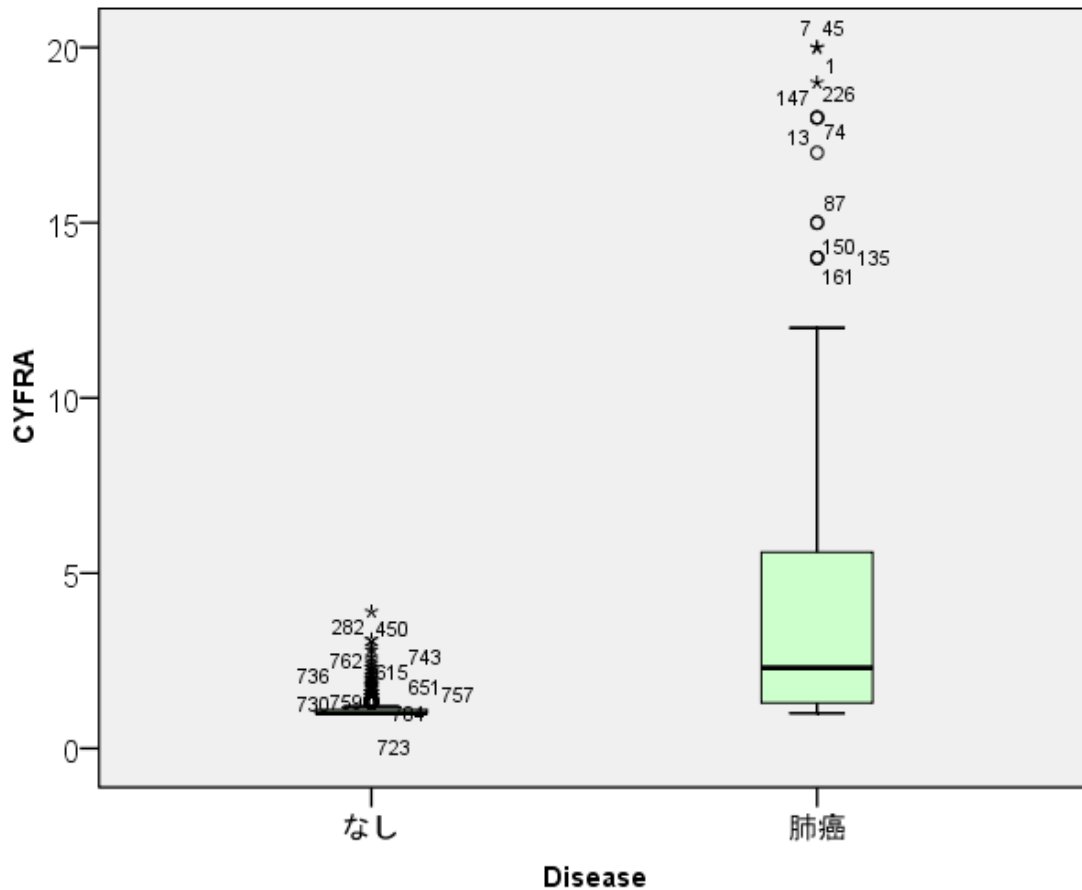
	Disease		統計量	標準誤差			
TPA	健常人対照	平均値	20.83	.549			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	19.75			
			上限	21.90			
		5%トリム平均	19.39				
		中央値	17.00				
		分散	169.391				
		標準偏差	13.015				
		最小値	3				
		最大値	97				
		範囲	94				
		4分位範囲	13				
		歪度	2.257	.103			
		尖度	7.498	.206			
		肺がん	肺がん	平均値	91.08	9.930	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	71.52	
					上限	110.64	
				5%トリム平均	66.49		
中央値	44.00						
分散	24357.042						
標準偏差	156.067						
最小値	3						
最大値	1555						
範囲	1552						
4分位範囲	63						
歪度	5.236			.155			
尖度	37.406			.309			



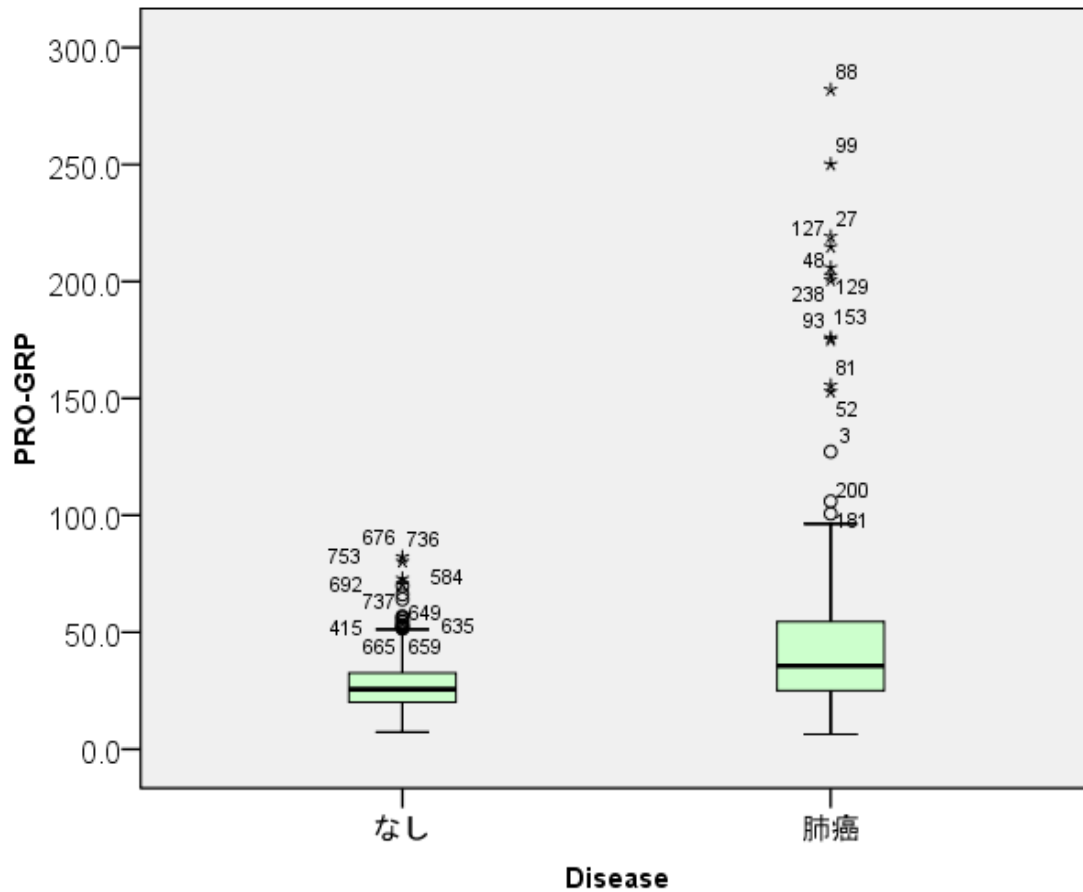
Disease		統計量	標準誤差		
SCC	健常人対照	平均値	.834	.0134	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		.808
			上限		.861
		5%トリム平均	.805		
		中央値	.800		
		分散	.101		
		標準偏差	.3172		
		最小値	.5		
		最大値	2.4		
		範囲	1.9		
		4分位範囲	.4		
		歪度	1.405		.103
		尖度	2.698		.206
		肺がん	平均値		3.219
	平均値の 95% 信頼区間		下限	1.765	
			上限	4.672	
	5%トリム平均		1.398		
	中央値		1.100		
	分散		134.557		
	標準偏差		11.5999		
最小値	.5				
最大値	133.0				
範囲	132.5				
4分位範囲	1.1				
歪度	8.464		.155		
尖度	81.145	.309			



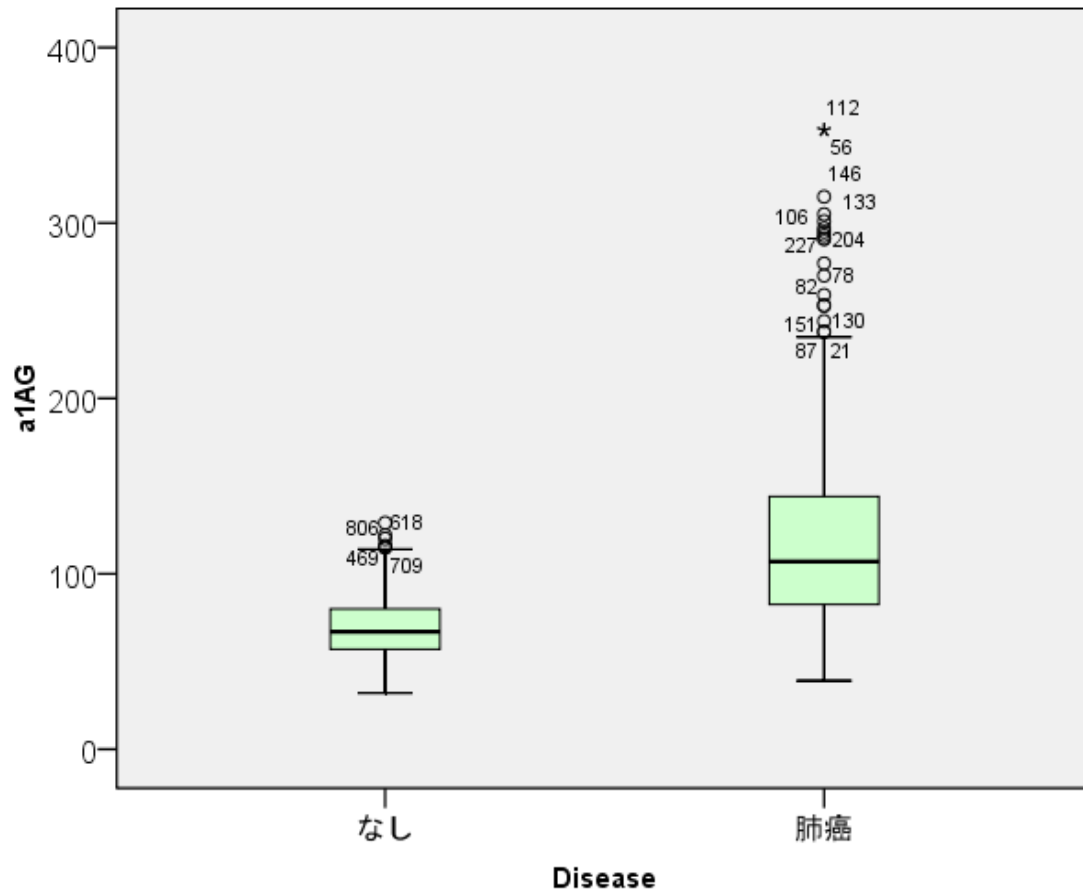
	Disease		統計量	標準誤差	
CYFRA	健常人対照	平均値	1.14	.014	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	1.11	
			上限	1.16	
		5%トリム平均	1.08		
		中央値	1.00		
		分散	.104		
		標準偏差	.323		
		最小値	1		
		最大値	4		
		範囲	3		
		4分位範囲	0		
		歪度	3.777	.103	
		尖度	18.874	.206	
		肺がん	平均値	6.97	.782
	平均値の 95% 信頼区間		下限	5.43	
			上限	8.51	
	5%トリム平均		4.82		
	中央値		2.30		
	分散		150.855		
	標準偏差		12.282		
最小値	1				
最大値	79				
範囲	78				
4分位範囲	4				
歪度	3.290	.155			
尖度	11.865	.309			



	Disease		統計量	標準誤差	
PRO-GRP	健康人対照	平均値	27.388	.4550	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	26.494	
			上限	28.282	
		5%トリム平均	26.632		
		中央値	25.600		
		分散	116.152		
		標準偏差	10.7774		
		最小値	7.3		
		最大値	82.2		
		範囲	74.9		
		4分位範囲	12.7		
		歪度	1.316	.103	
		尖度	3.102	.206	
		肺がん	平均値	238.183	78.6153
	平均値の 95% 信頼区間		下限	83.338	
			上限	393.028	
	5%トリム平均		68.166		
	中央値		35.600		
	分散		1526551.776		
	標準偏差		1235.5370		
最小値	6.4				
最大値	17149.3				
範囲	17142.9				
4分位範囲	29.6				
歪度	11.225		.155		
尖度	145.850		.309		

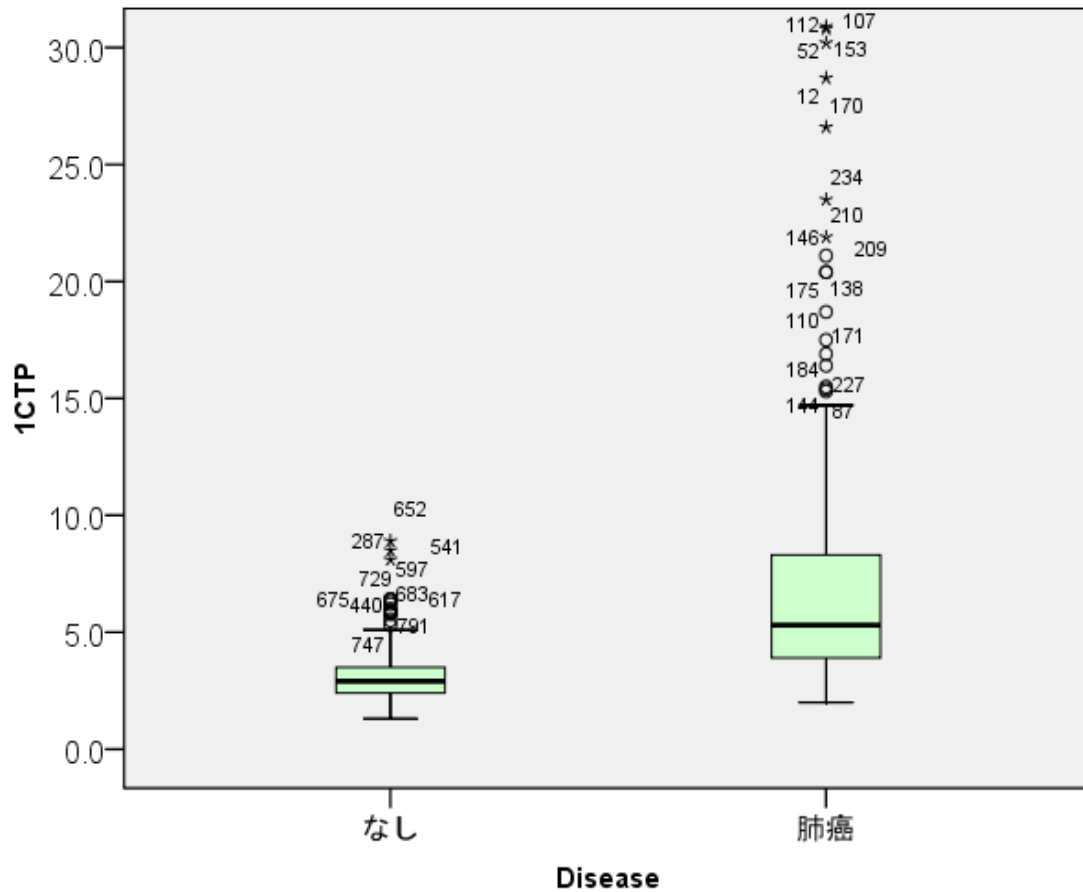


Disease		統計量	標準誤差				
a1AG	健常人対照	平均値	69.02	.718			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		67.61		
			上限		70.43		
		5%トリム平均	68.55				
		中央値	67.00				
		分散	288.980				
		標準偏差	16.999				
		最小値	32				
		最大値	129				
		範囲	97				
		4分位範囲	23				
		歪度	.445		.103		
		尖度	.082		.206		
		肺がん	肺がん		平均値	125.15	4.047
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	133.13						
5%トリム平均	118.58						
中央値	107.00						
分散	4046.391						
標準偏差	63.611						
最小値	39						
最大値	433						
範囲	394						
4分位範囲	63						
歪度	1.749			.155			
尖度	3.545			.309			





Disease		統計量	標準誤差		
1CTP	健常人対照	平均値	3.057	.0404	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	2.978	
			上限	3.136	
		5%トリム平均	2.980		
		中央値	2.900		
		分散	.914		
		標準偏差	.9559		
		最小値	1.3		
		最大値	8.9		
		範囲	7.6		
		4分位範囲	1.1		
		歪度	1.723	.103	
		尖度	6.012	.206	
		肺がん	平均値	7.460	.4020
	平均値の 95% 信頼区間		下限	6.668	
			上限	8.251	
	5%トリム平均		6.508		
	中央値		5.300		
	分散		39.923		
	標準偏差		6.3185		
最小値	2.0				
最大値	41.0				
範囲	39.0				
4分位範囲	4.4				
歪度	2.795	.155			
尖度	9.100	.309			



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	37.00	44.00	51.00	61.00	69.00	73.00
		肺がん	48.80	53.00	61.00	68.00	73.00	80.00	85.00
IL12		健常人対照	15.260	19.040	28.700	46.100	71.900	95.180	110.380
		肺がん	7.800	7.800	7.800	7.800	23.800	72.940	128.160
IFNg		健常人対照	13.000	15.240	22.350	35.800	55.650	83.980	95.000
		肺がん	1.140	1.600	3.100	11.800	30.500	50.460	87.140
TNFa		健常人対照	1910.60	2408.00	3607.00	5321.00	7260.50	8959.80	9772.90
		肺がん	.00	65.80	265.00	1379.00	4386.00	8916.40	10368.20
NK		健常人対照	12.00	16.00	24.00	35.00	45.00	56.00	61.00
		肺がん	8.40	14.80	23.00	34.00	46.00	57.00	61.00
Th1		健常人対照	14.000	16.300	20.650	25.400	31.400	37.960	41.900
		肺がん	11.700	13.980	18.200	23.500	30.600	37.500	45.920
Th2		健常人対照	1.30	1.50	1.80	2.50	3.40	4.30	4.89
		肺がん	1.10	1.50	2.00	2.80	3.80	5.40	6.10
CEA		健常人対照	.60	.70	1.05	1.60	2.40	3.30	4.19
		肺がん	1.14	1.50	2.60	4.90	19.40	120.00	263.40
CA19-9		健常人対照	1.000	3.100	5.300	8.300	14.400	22.860	29.890
		肺がん	1.000	3.680	8.400	17.000	42.800	217.800	437.600
SLX		健常人対照	20.00	22.00	25.00	28.00	33.00	38.00	41.00
		肺がん	23.00	26.00	30.00	38.00	56.00	130.00	258.00
TPA		健常人対照	10.00	10.00	12.00	17.00	25.00	35.80	46.00
		肺がん	10.00	12.80	25.00	44.00	88.00	234.00	316.80
SCC		健常人対照	.500	.500	.600	.800	1.000	1.300	1.500
		肺がん	.500	.500	.700	1.100	1.800	3.020	8.680
CYFRA		健常人対照	1.00	1.00	1.00	1.00	1.10	1.50	1.80
		肺がん	1.00	1.00	1.30	2.30	5.60	19.20	38.20
PRO-GRP		健常人対照	13.710	15.620	20.100	25.600	32.800	41.480	46.570
		肺がん	14.900	18.060	25.000	35.600	54.600	292.780	657.720
a1AG		健常人対照	44.00	48.00	57.00	67.00	80.00	92.00	100.00
		肺がん	58.00	67.00	82.00	107.00	145.00	216.80	274.20
1CTP		健常人対照	1.900	2.000	2.400	2.900	3.500	4.100	4.700
		肺がん	2.600	3.000	3.900	5.300	8.300	14.140	20.820

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	812	57.01	13.524	23	98	46.00	58.00	67.75
IL12	812	45.365	41.3425	7.8	578.9	17.050	35.300	64.700
IFNg	812	36.476	28.8599	.7	228.0	15.700	29.800	49.800
TNFa	812	4746.26	3112.824	0	18594	2345.00	4480.00	6953.00
NK	812	34.79	14.925	0	70	24.00	34.00	45.00
Th1	812	26.036	9.1762	1.1	73.0	19.400	24.800	31.200
Th2	812	2.85	1.333	0	12	1.90	2.60	3.50
CEA	812	46.29	468.439	1	9140	1.23	2.00	3.40
CA19-9	812	45.473	302.8414	1.0	6920.0	5.825	9.800	19.350
SLX	812	45.91	143.702	14	3700	26.00	30.00	37.00
TPA	812	42.16	92.482	3	1555	14.00	21.00	35.00
SCC	812	1.560	6.4877	.5	133.0	.600	.800	1.100
CYFRA	812	2.91	7.284	1	79	1.00	1.00	1.60
PRO-GRP	812	91.476	687.4220	6.4	17149.3	21.025	27.450	37.475
a1AG	808	86.18	45.864	32	433	61.00	75.00	94.75
1CTP	808	4.403	4.1138	1.3	41.0	2.600	3.300	4.400
Cancer	812	.30	.460	0	1	.00	.00	1.00

検定統計量 <sup>a</sup>				
	Mann-Whitney の U	Wilcoxon の W	Z	漸近有意確率 (両側)
Age	25355.500	185250.500	-14.450	.000
IL12	24458.000	55086.000	-14.793	.000
IFNg	31046.000	61674.000	-12.596	.000
TNFa	31102.500	61730.500	-12.578	.000
NK	69155.000	99783.000	-.202	.840
Th1	61522.000	92150.000	-2.685	.007
Th2	59548.000	219443.000	-3.328	.001
CEA	22044.000	181939.000	-15.529	.000
CA19-9	40669.000	200564.000	-9.468	.000
SLX	31492.000	191387.000	-12.462	.000
TPA	26993.500	186888.500	-13.925	.000
SCC	41882.000	201777.000	-9.125	.000
CYFRA	20915.500	180810.500	-17.379	.000
PRO-GRP	41953.500	201848.500	-9.049	.000
a1AG	19990.000	177631.000	-16.130	.000
1CTP	18011.500	175652.500	-16.782	.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。