

治療症例数第 6 位：前立腺がん（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前立腺がん全症例 104 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。

		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	84.5	84.5	84.5
	前立腺がん	104	15.5	15.5	100.0
	合計	669	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

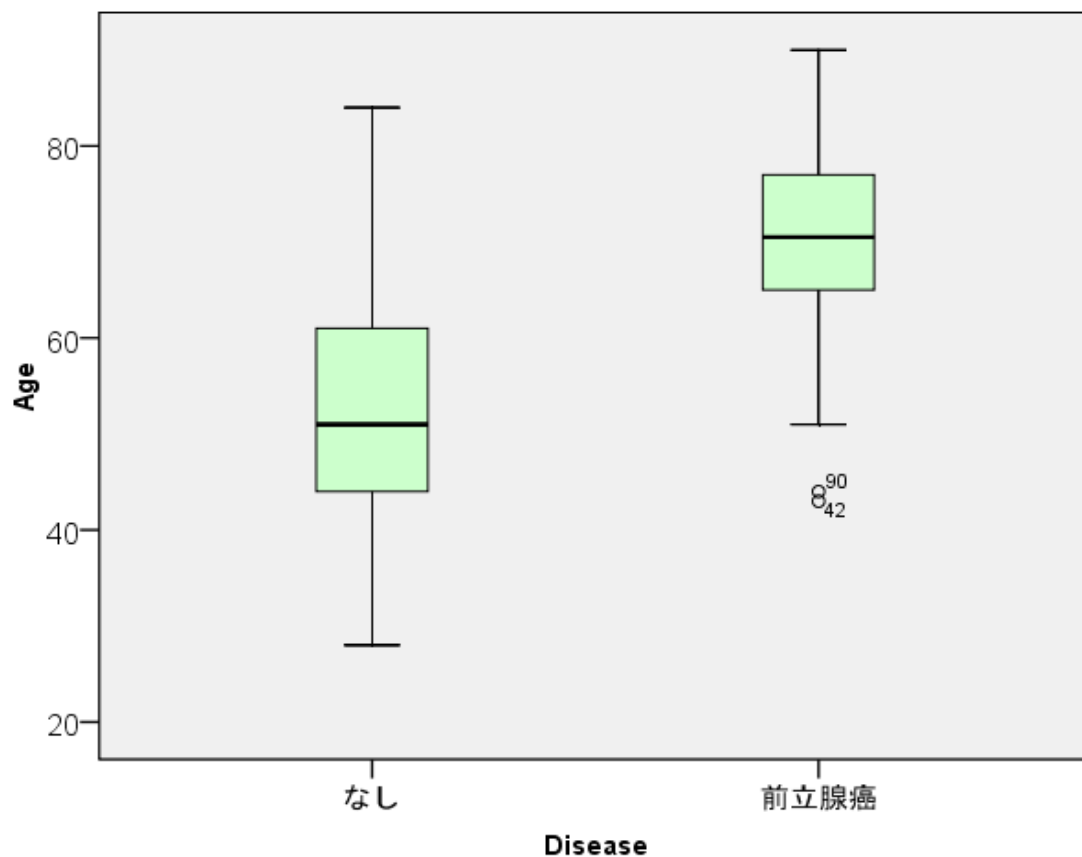
phytohemagglutinin (PHA) 刺激に基づく末梢血単核球のサイトカイン産生能（インターフェロン γ (IFN- γ)、インターロイキン 12 (IL-12)、腫瘍壊死因子 (TNF- α) ならびにフローサイトメトリー法による Th1、Th2 subset 比 (phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + Ionomycin)、そして K-562 継代細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞傷害活性を測定した。

・がん活動性指標としてのパラメータ測定

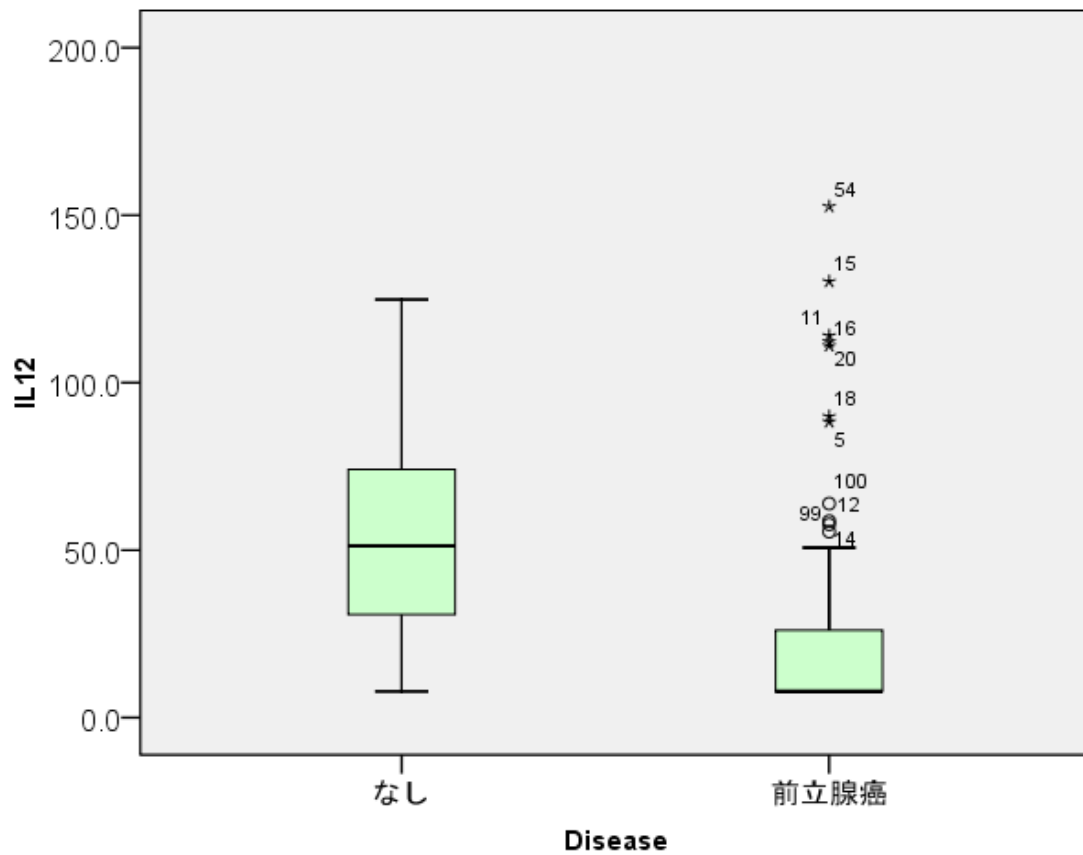
がん関連抗原として一般に実施可能なパラメータを 21 種測定し、中でも当該検討疾患との関連性が高い傾向を示したマーカー 6 種 (CA72-4, STN, γ -Sm, PSA, α 1AG, 1CTP) を検討に供し、それぞれの測定値は Box and Spur 図で示し、2 群間の差の検討には Mann-Whitney U test を用いた。

C) 各種パラメータの対比

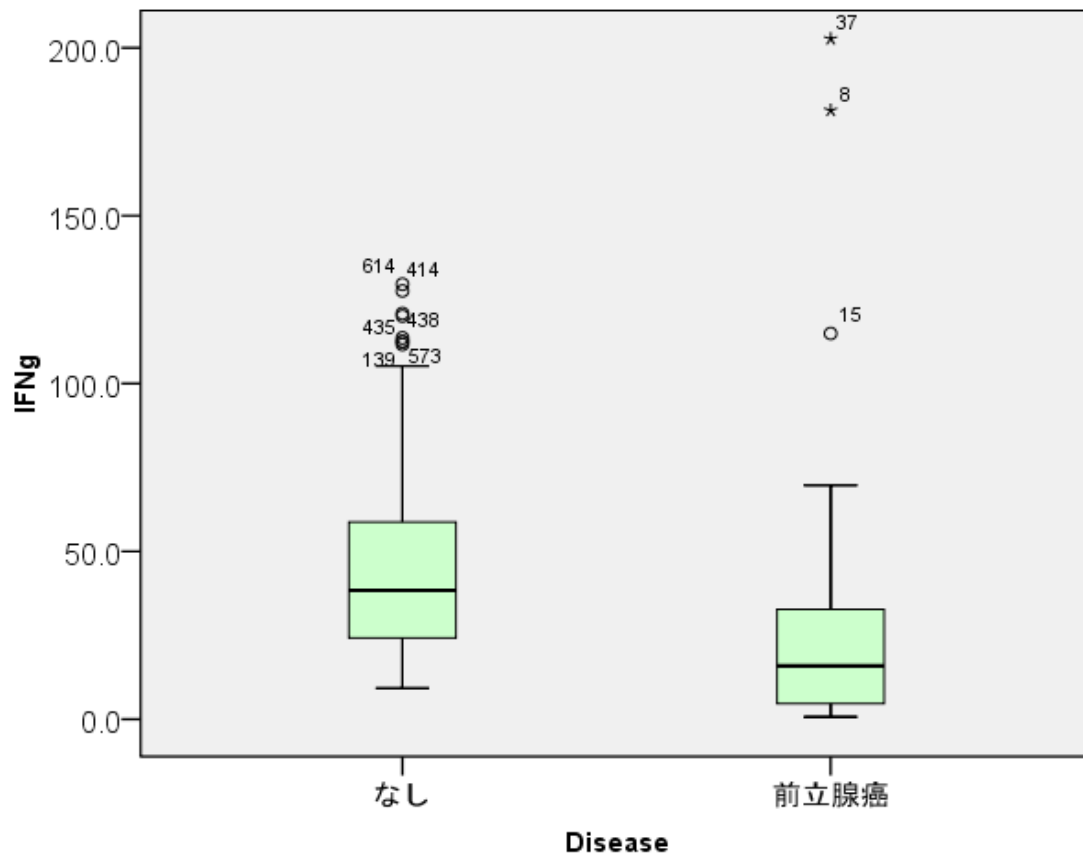
	Disease		統計量	標準誤差	
Age	健常人対照	平均値	52.36	.697	
		平均値の 95% 信 頼区間	下限	50.99	
			上限	53.73	
		5%トリム平均	52.13		
		中央値	51.00		
		分散	145.366		
		標準偏差	12.057		
		最小値	28		
		最大値	84		
		範囲	56		
		4分位範囲	17		
		歪度	.320	.141	
		尖度	-.624	.281	
		前立腺がん	平均値	70.48	.895
	平均値の 95% 信 頼区間		下限	68.71	
			上限	72.26	
	5%トリム平均		70.78		
	中央値		70.50		
	分散		83.242		
	標準偏差		9.124		
最小値	43				
最大値	90				
範囲	47				
4分位範囲	12				
歪度	-.340		.237		
尖度	.297		.469		



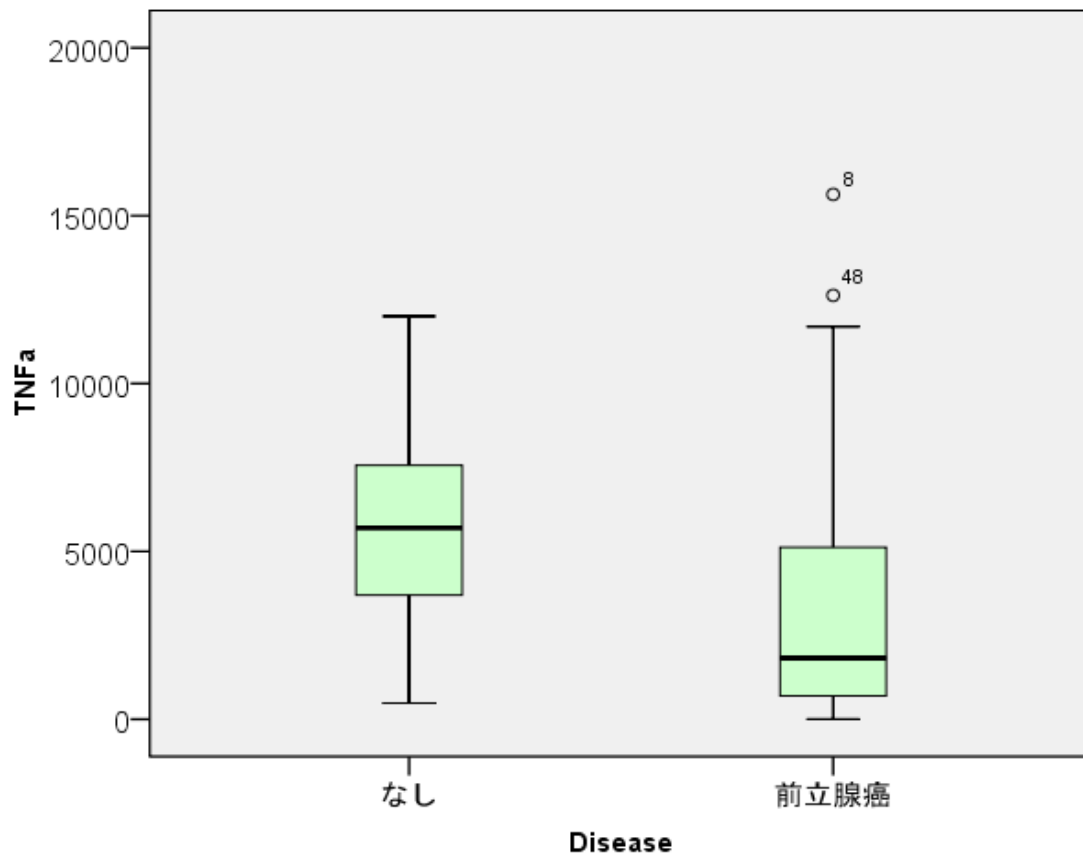
	Disease		統計量	標準誤差	
IL12	健常人対照	平均値	55.203	1.6964	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	51.865	
			上限	58.542	
		5%トリム平均	54.043		
		中央値	51.300		
		分散	860.485		
		標準偏差	29.3340		
		最小値	7.8		
		最大値	124.8		
		範囲	117.0		
		4分位範囲	43.5		
		歪度	.561	.141	
		尖度	-.610	.281	
		前立腺がん	平均値	31.192	6.7609
	平均値の 95% 信頼区間		下限	17.784	
			上限	44.601	
	5%トリム平均		20.513		
	中央値		7.800		
	分散		4753.846		
	標準偏差		68.9481		
最小値	7.8				
最大値	630.8				
範囲	623.0				
4分位範囲	18.4				
歪度	6.885	.237			
尖度	56.757	.469			



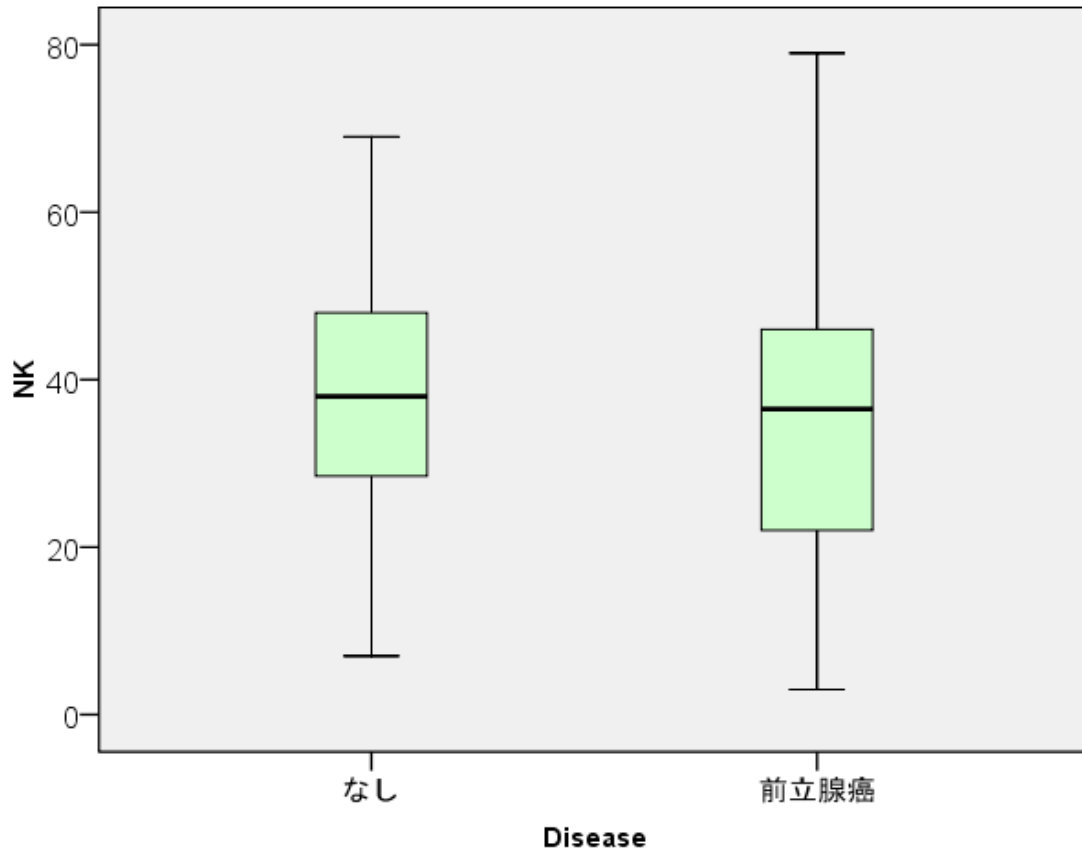
	Disease		統計量	標準誤差	
IFNg	健常人対照	平均値	45.042	1.5577	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	41.977	
			上限	48.108	
		5%トリム平均	43.217		
		中央値	38.400		
		分散	725.478		
		標準偏差	26.9347		
		最小値	9.2		
		最大値	129.6		
		範囲	120.4		
		4分位範囲	35.0		
		歪度	.959	.141	
		尖度	.206	.281	
		前立腺がん	平均値	23.818	3.0071
	平均値の 95% 信頼区間		下限	17.854	
			上限	29.782	
	5%トリム平均		19.452		
	中央値		15.900		
	分散		940.410		
	標準偏差		30.6661		
最小値	.7				
最大値	202.7				
範囲	202.0				
4分位範囲	28.3				
歪度	3.596		.237		
尖度	17.058	.469			



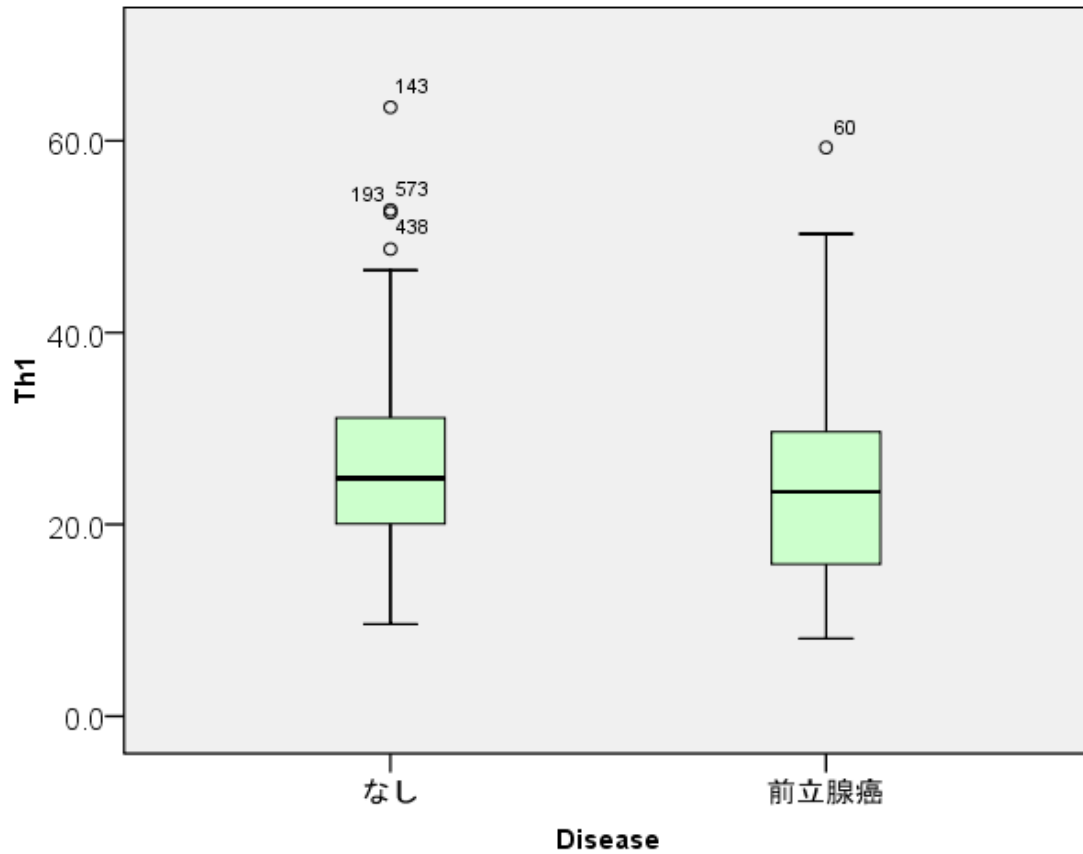
	Disease		統計量	標準誤差	
TNFa	健常人対照	平均値	5780.78	146.639	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	5492.20	
			上限	6069.36	
		5%トリム平均	5745.24		
		中央値	5695.00		
		分散	6429425.597		
		標準偏差	2535.631		
		最小値	476		
		最大値	12004		
		範囲	11528		
		4分位範囲	3879		
		歪度	.148	.141	
		尖度	-.695	.281	
		前立腺がん	平均値	3118.90	316.537
	平均値の 95% 信頼区間		下限	2491.13	
			上限	3746.68	
	5%トリム平均		2790.47		
	中央値		1823.50		
	分散		10420344.672		
	標準偏差		3228.056		
最小値	0				
最大値	15634				
範囲	15634				
4分位範囲	4441				
歪度	1.388		.237		
尖度	1.924		.469		



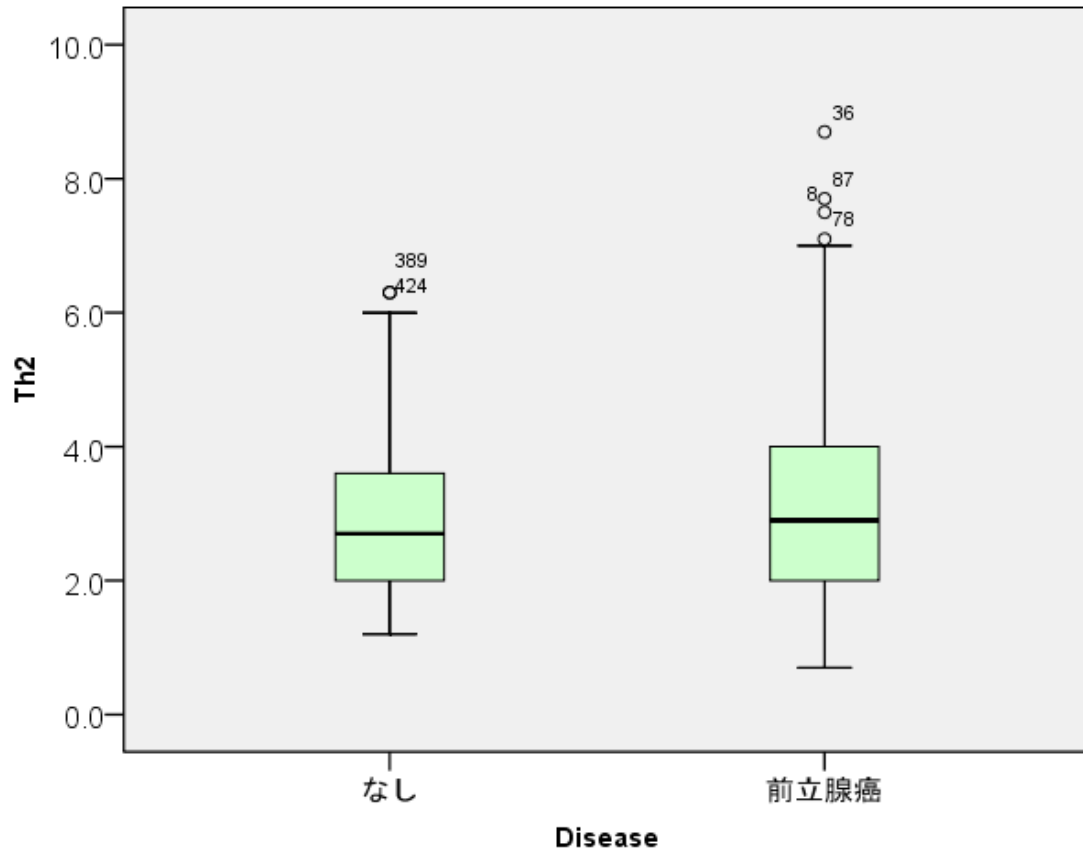
Disease		統計量	標準誤差		
NK	健常人対照	平均値	38.61	.833	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		36.97
			上限		40.24
		5%トリム平均	38.54		
		中央値	38.00		
		分散	207.421		
		標準偏差	14.402		
		最小値	7		
		最大値	69		
		範囲	62		
		4分位範囲	20		
		歪度	.120		.141
		尖度	-.735		.281
		前立腺がん	平均値		35.22
	平均値の 95% 信頼区間		下限	32.00	
			上限	38.44	
	5%トリム平均		34.81		
中央値	36.50				
分散	274.426				
標準偏差	16.566				
最小値	3				
最大値	79				
範囲	76				
4分位範囲	25				
歪度	.215		.237		
尖度	-.495		.469		



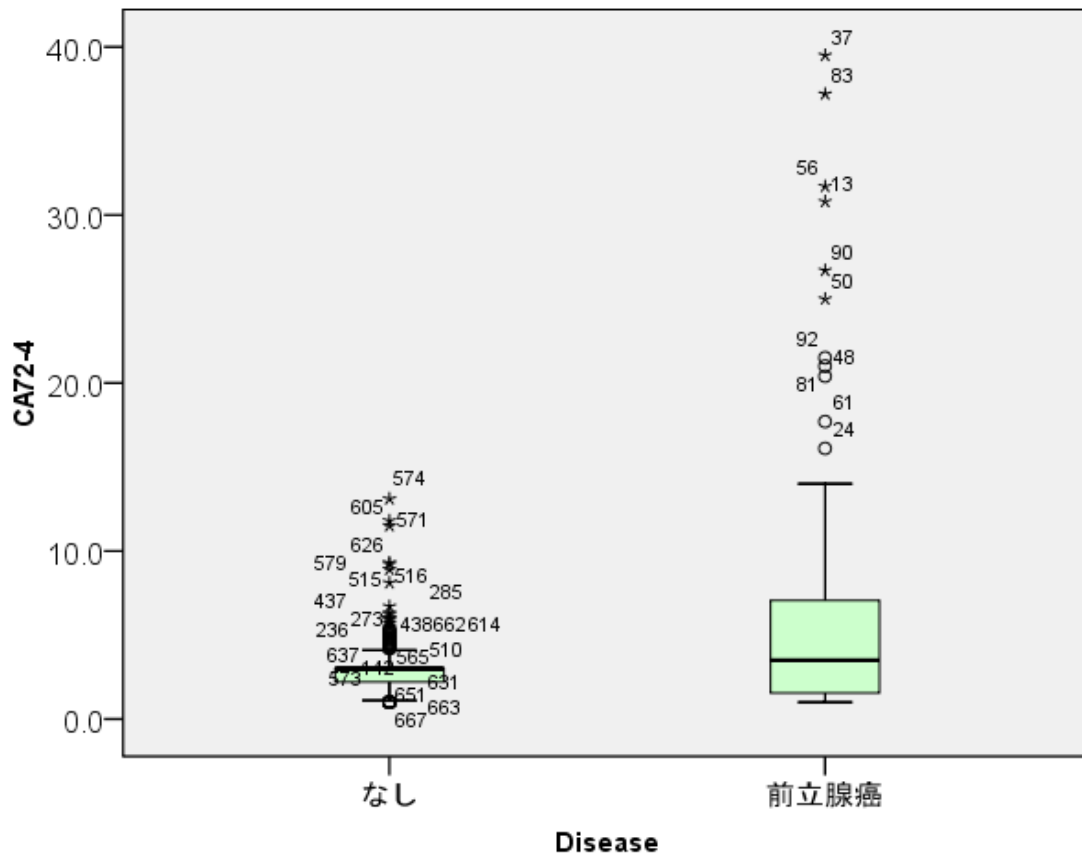
Disease		統計量	標準誤差			
Th1	健常人対照	平均値	26.155	.4987		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	25.174		
			上限	27.136		
		5%トリム平均	25.794			
		中央値	24.800			
		分散	74.348			
		標準偏差	8.6225			
		最小値	9.6			
		最大値	63.5			
		範囲	53.9			
		4分位範囲	11.2			
		歪度	.720	.141		
		尖度	.803	.281		
		前立腺がん	前立腺がん	平均値	24.393	.9763
				平均値の 95% 信頼区間	下限	22.457
上限	26.329					
5%トリム平均	23.790					
中央値	23.400					
分散	99.120					
標準偏差	9.9559					
最小値	8.1					
最大値	59.3					
範囲	51.2					
4分位範囲	14.0					
歪度	.845			.237		
尖度	.786			.469		



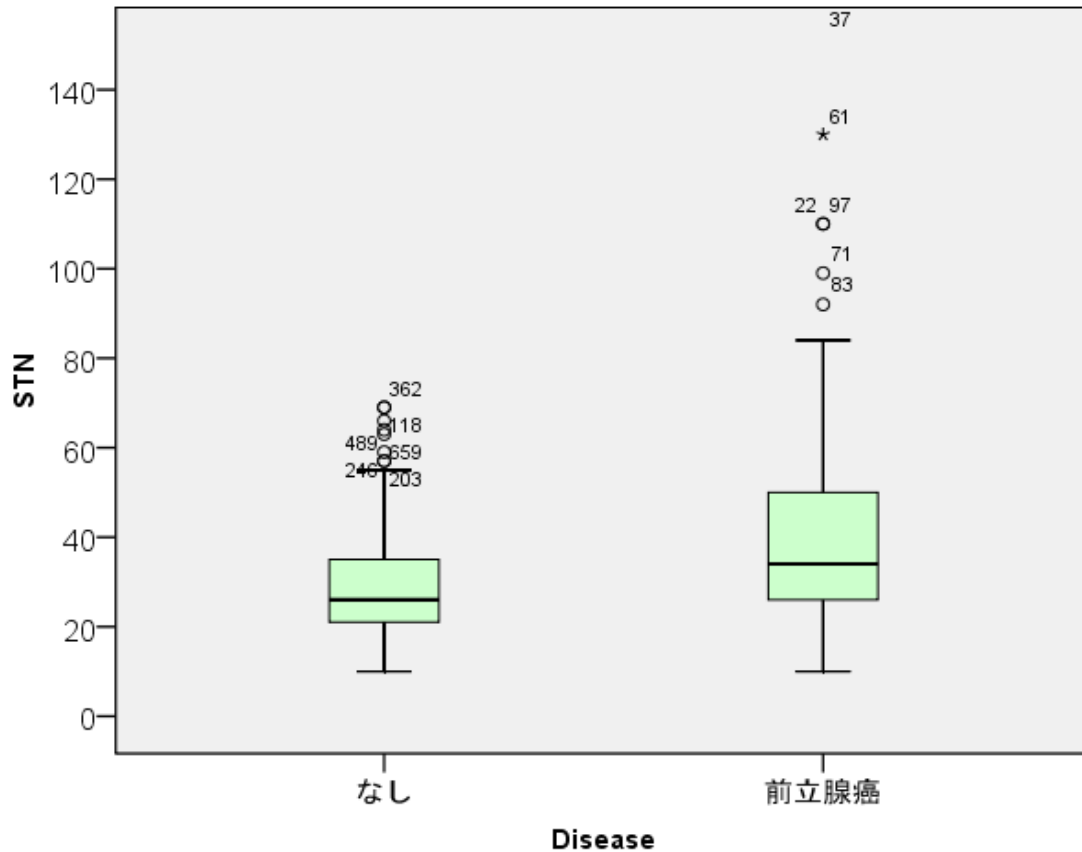
Disease		統計量	標準誤差					
Th2	健常人対照	平均値	2.879	.0658				
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.750			
			上限		3.009			
		5%トリム平均	2.822					
		中央値	2.700					
		分散	1.295					
		標準偏差	1.1378					
		最小値	1.2					
		最大値	6.3					
		範囲	5.1					
		4分位範囲	1.6					
		歪度	.658		.141			
		尖度	-.081		.281			
		前立腺がん	前立腺がん		平均値	3.216	.1588	
					平均値の 95% 信頼区間	下限		2.901
						上限		3.531
5%トリム平均	3.099							
中央値	2.900							
分散	2.624							
標準偏差	1.6198							
最小値	.7							
最大値	8.7							
範囲	8.0							
4分位範囲	2.0							
歪度	1.065			.237				
尖度	1.051			.469				



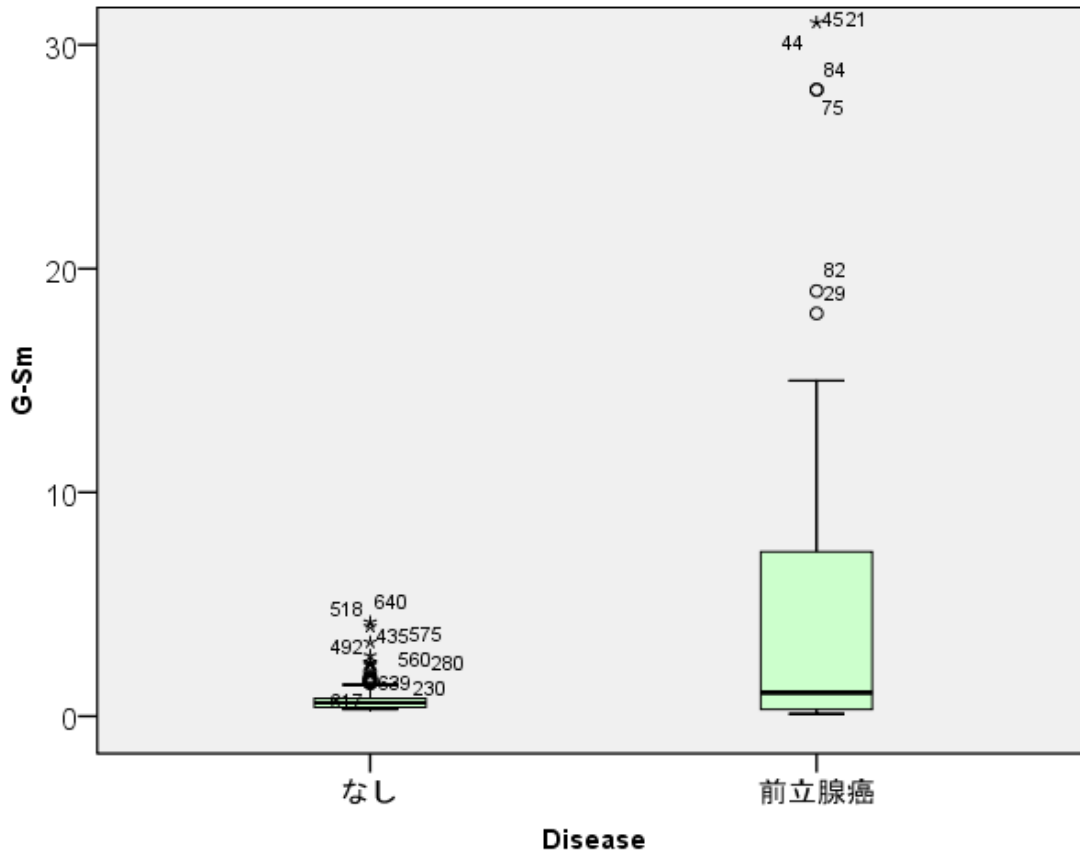
Disease		統計量	標準誤差				
CA72-4	健常人対照	平均値	2.995	.0903			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.818		
			上限		3.173		
		5%トリム平均	2.827				
		中央値	3.000				
		分散	2.440				
		標準偏差	1.5621				
		最小値	1.0				
		最大値	13.1				
		範囲	12.1				
		4分位範囲	.8				
		歪度	2.809		.141		
		尖度	13.164		.281		
		前立腺がん	前立腺がん		平均値	8.530	1.6345
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	11.772						
5%トリム平均	5.822						
中央値	3.500						
分散	277.859						
標準偏差	16.6691						
最小値	1.0						
最大値	137.0						
範囲	136.0						
4分位範囲	5.8						
歪度	5.294			.237			
尖度	35.634			.469			



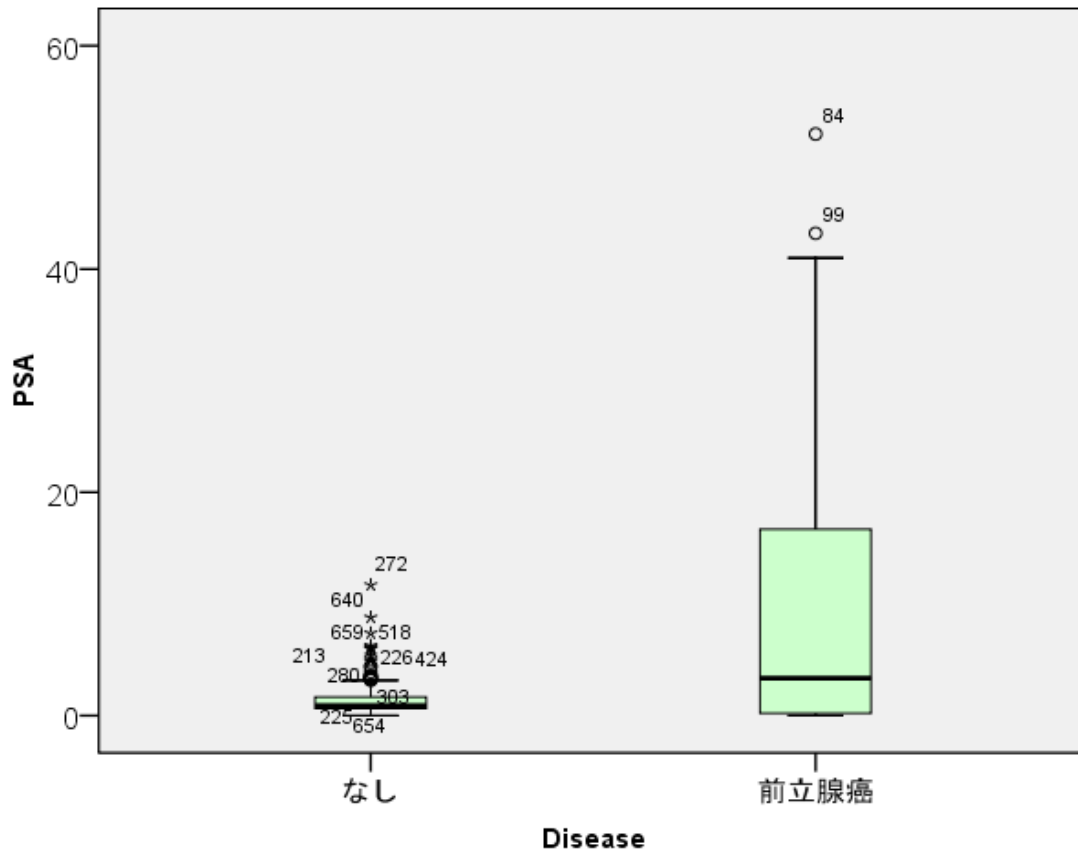
	Disease		統計量	標準誤差	
STN	健常人対照	平均値	28.83	.625	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	27.60	
			上限	30.06	
		5%トリム平均	28.08		
		中央値	26.00		
		分散	116.847		
		標準偏差	10.810		
		最小値	10		
		最大値	69		
		範囲	59		
		4分位範囲	14		
		歪度	1.093	.141	
		尖度	1.400	.281	
		前立腺がん	平均値	43.63	3.124
	平均値の 95% 信頼区間		下限	37.44	
			上限	49.83	
	5%トリム平均		39.25		
	中央値		34.00		
	分散		1015.147		
	標準偏差		31.861		
	最小値		10		
	最大値		250		
	範囲		240		
4分位範囲	25				
歪度	3.594	.237			
尖度	18.106	.469			



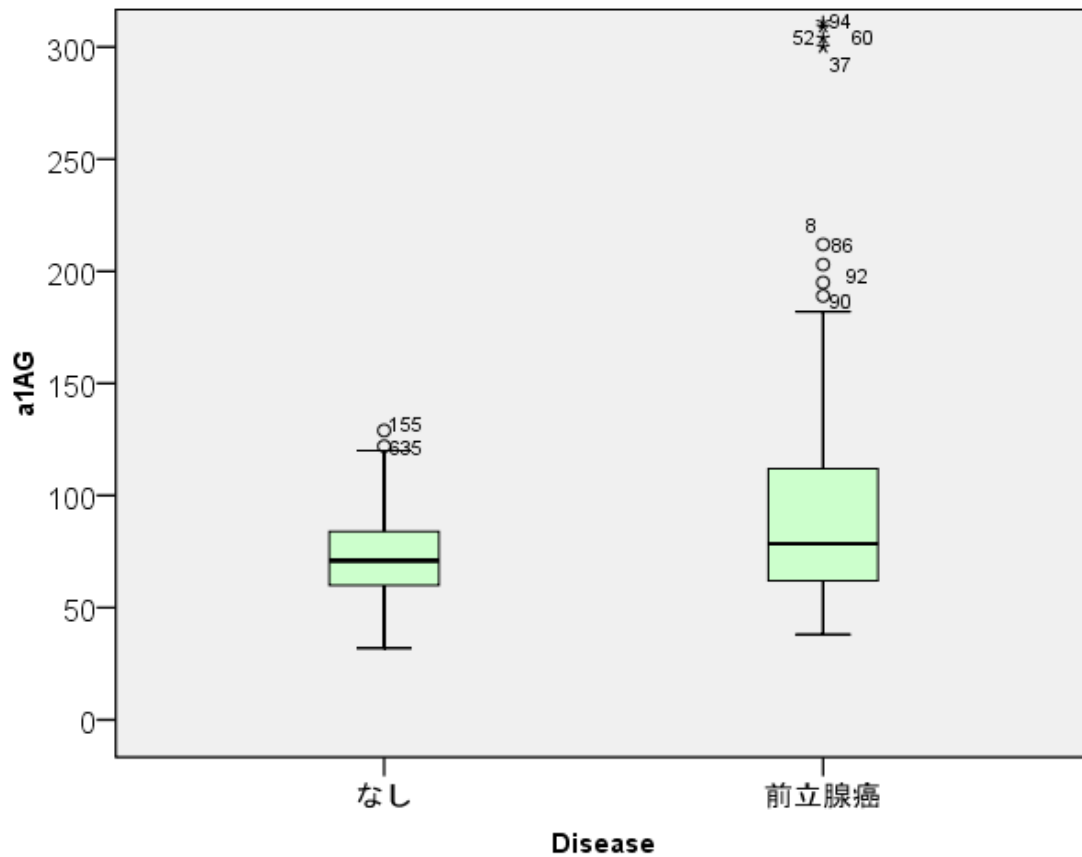
Disease		統計量	標準誤差				
G-Sm	健常人対照	平均値	.69	.031			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		.63		
			上限		.75		
		5%トリム平均	.62				
		中央値	.60				
		分散	.279				
		標準偏差	.529				
		最小値	0				
		最大値	4				
		範囲	4				
		4分位範囲	0				
		歪度	3.089		.141		
		尖度	13.672		.281		
		前立腺がん	前立腺がん		平均値	80.10	39.627
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	158.69						
5%トリム平均	13.99						
中央値	1.05						
分散	163313.777						
標準偏差	404.121						
最小値	0						
最大値	3600						
範囲	3600						
4分位範囲	7						
歪度	7.479			.237			
尖度	60.423			.469			



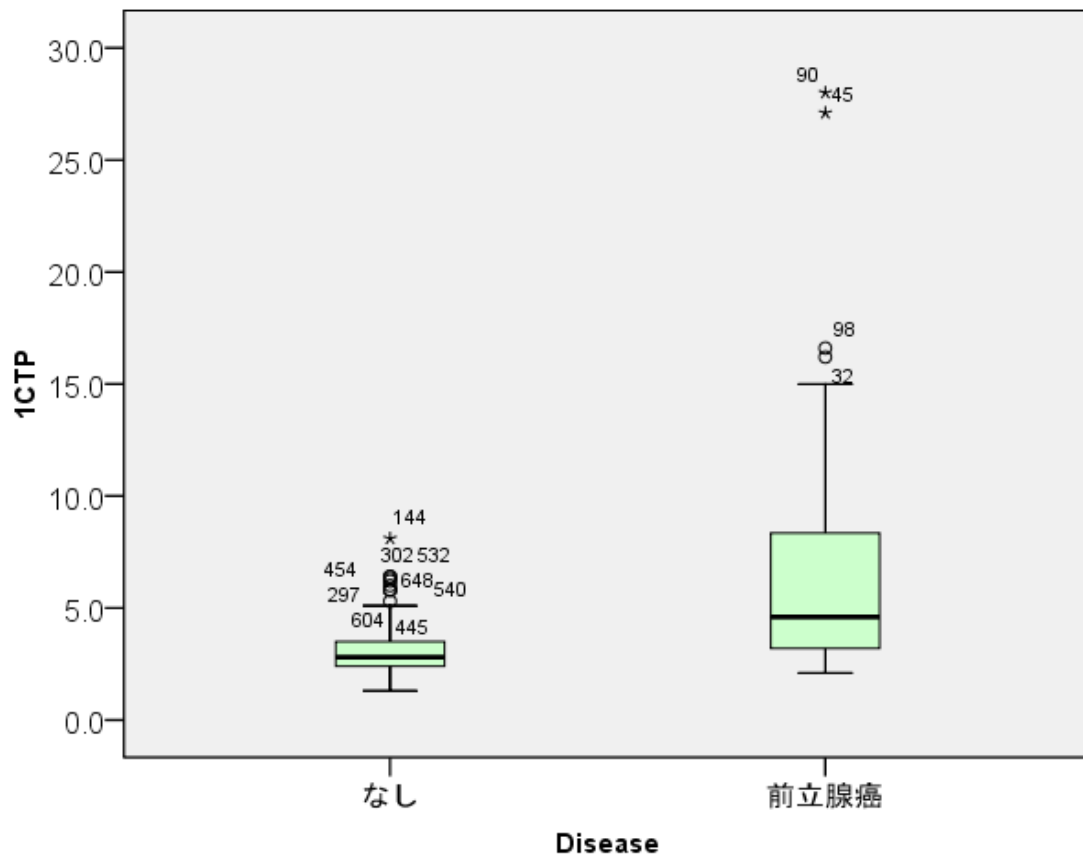
Disease		統計量	標準誤差		
PSA	健常人対照	平均値	1.40	.079	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		1.25
			上限		1.56
		5%トリム平均	1.22		
		中央値	.92		
		分散	1.862		
		標準偏差	1.365		
		最小値	0		
		最大値	12		
		範囲	12		
		4分位範囲	1		
		歪度	3.255		.141
		尖度	15.448		.281
		前立腺がん	平均値		345.14
	平均値の 95% 信頼区間		下限	11.12	
			上限	679.17	
	5%トリム平均		33.43		
	中央値		3.35		
	分散		2950008.241		
標準偏差	1717.559				
最小値	0				
最大値	13500				
範囲	13500				
4分位範囲	16				
歪度	6.396		.237		
尖度	43.073		.469		



	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		
		前立腺がん	前立腺がん	平均値	96.31	5.575
				平均値の 95% 信頼区間	下限	85.25
上限	107.36					
5%トリム平均	88.88					
中央値	78.50					
分散	3232.623					
標準偏差	56.856					
最小値	38					
最大値	311					
範囲	273					
4分位範囲	51					
歪度	2.210			.237		
尖度	5.316			.469		



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	
		前立腺がん	平均値	7.724	.9110
	平均値の 95% 信頼区間		下限	5.917	
			上限	9.531	
	5%トリム平均		6.059		
	中央値		4.600		
	分散		86.315		
標準偏差	9.2906				
最小値	2.1				
最大値	51.0				
範囲	48.9				
4分位範囲	5.3				
歪度	3.392		.237		
尖度	12.112		.469		



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
		前立腺がん	54.75	60.00	65.00	70.50	77.00	83.00	85.00
	IL12	健常人対照	15.800	21.000	30.800	51.300	74.300	101.900	113.200
		前立腺がん	7.800	7.800	7.800	7.800	26.150	61.300	113.550
	IFNg	健常人対照	13.600	16.400	24.100	38.400	59.100	85.700	99.800
		前立腺がん	1.550	2.350	4.525	15.900	32.800	48.400	67.025
	TNFa	健常人対照	1925.00	2486.00	3685.00	5695.00	7564.00	9153.00	9776.00
		前立腺がん	57.38	146.50	685.50	1823.50	5126.25	7455.00	9722.25
	NK	健常人対照	16.00	19.00	28.00	38.00	48.00	60.00	63.00
		前立腺がん	10.25	12.50	22.00	36.50	46.50	57.00	64.75
	Th1	健常人対照	14.100	16.000	20.000	24.800	31.200	38.500	41.500
		前立腺がん	11.125	13.000	15.825	23.400	29.775	37.350	43.800
	Th2	健常人対照	1.300	1.500	2.000	2.700	3.600	4.500	5.000
		前立腺がん	1.200	1.500	2.000	2.900	4.000	5.550	6.875
	CA72-4	健常人対照	1.000	1.200	2.200	3.000	3.000	4.400	5.500
		前立腺がん	1.000	1.000	1.525	3.500	7.275	21.250	35.825
	STN	健常人対照	15.00	18.00	21.00	26.00	35.00	43.00	50.00
		前立腺がん	19.00	22.00	26.00	34.00	50.50	75.50	107.25
	G-Sm	健常人対照	.30	.30	.40	.60	.80	1.30	1.60
		前立腺がん	.10	.30	.30	1.05	7.38	73.50	308.50
	PSA	健常人対照	.36	.47	.63	.92	1.66	2.97	3.60
		前立腺がん	.01	.01	.21	3.35	16.70	169.50	1725.00
	a1AG	健常人対照	46.00	51.00	60.00	71.00	84.00	96.00	103.00
		前立腺がん	44.50	51.00	62.00	78.50	113.00	174.00	209.75
	ICTP	健常人対照	1.800	2.000	2.400	2.800	3.500	4.200	5.000
		前立腺がん	2.500	2.600	3.200	4.600	8.475	14.600	27.775

ノンパラメトリック検定 (Mann Whitney U Test) 記述統計量						パーセンタイル		
	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値	25	50 (中央値)	75
Age	669	55.28	13.420	23	90	45.00	55.00	66.00
IL12	669	49.052	38.8075	7.8	630.8	24.100	40.100	69.500
IFNg	669	39.622	27.5756	.7	202.7	19.250	32.600	52.100
TNFa	669	5155.48	2722.695	0	15634	3155.00	4963.00	7073.50
NK	669	34.93	14.959	2	79	23.50	35.00	45.00
Th1	669	26.078	8.7584	8.1	63.5	19.650	25.000	31.250
Th2	669	2.791	1.2202	.7	8.7	1.900	2.500	3.500
CA72-4	669	3.890	6.9684	1.0	137.0	2.550	3.000	3.000
STN	406	32.60	19.656	10	250	22.00	28.00	37.25
G-Sm	406	21.04	206.733	0	3600	.30	.60	1.00
PSA	406	89.46	879.101	0	13500	.60	.99	2.40
a1AG	665	73.29	29.044	32	311	58.00	68.00	82.00
ICTP	665	3.787	4.1277	1.3	51.0	2.500	3.000	3.700
Cancer	669	.16	.363	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	7428.000	167323.000	-12.123	.000
IL12	10543.500	16003.500	-10.405	.000
IFNg	14243.000	19703.000	-8.357	.000
TNFa	14274.500	19734.500	-8.340	.000
NK	29118.000	189013.000	-.145	.885
Th1	24901.000	30361.000	-2.473	.013
Th2	24562.000	184457.000	-2.661	.008
CA72-4	25176.500	185071.500	-2.473	.013
STN	9725.000	55478.000	-5.796	.000
G-Sm	12900.000	58653.000	-2.745	.006
PSA	12268.500	58021.500	-3.329	.001
a1AG	20802.000	178443.000	-4.652	.000
1CTP	12402.500	170043.500	-9.326	.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。