

治療症例数第 5 位：胃がん（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胃がん全症例 125 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	81.9	81.9	81.9
	胃がん	125	18.1	18.1	100.0
	合計	690	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

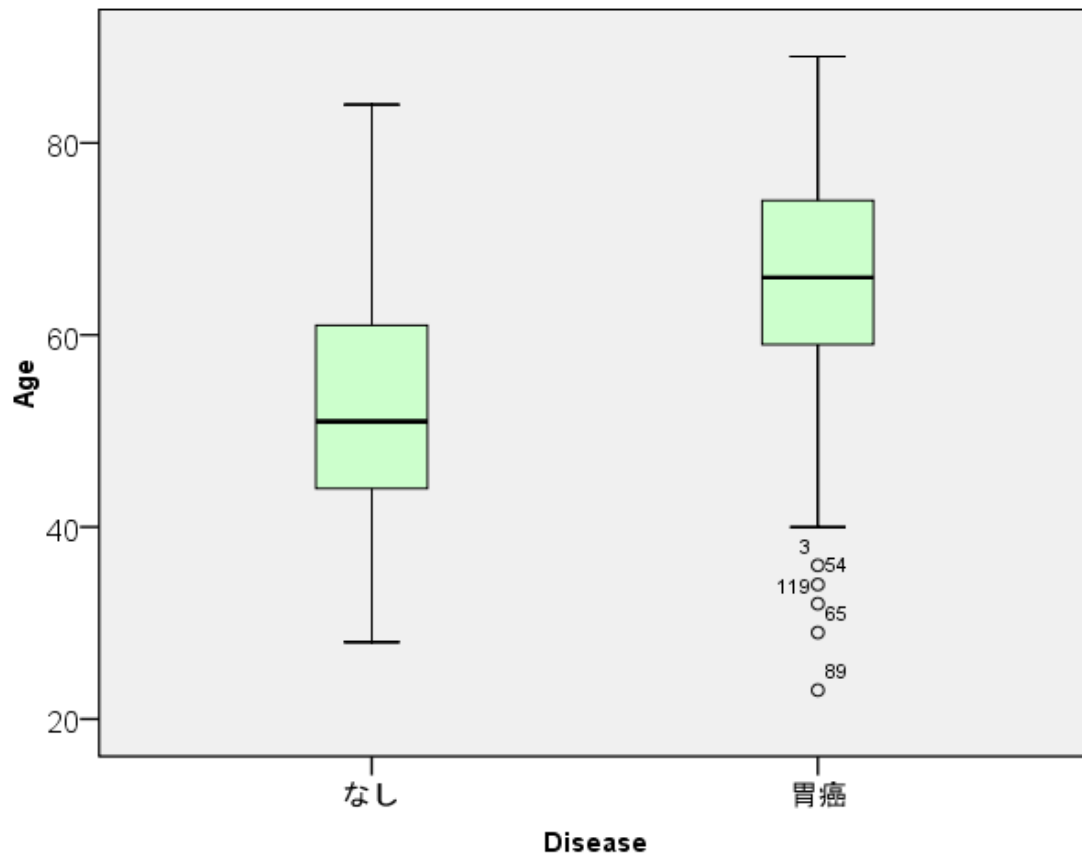
phytohemagglutinin (PHA) 刺激に基づく末梢血単核球のサイトカイン産生能（インターフェロン γ (IFN- γ)、インターロイキン 12 (IL-12)、腫瘍壊死因子 (TNF- α) ならびにフローサイトメトリー法による Th1、Th2 subset 比 (phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + Ionomycin)、そして K-562 継代細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞傷害活性を測定した。

・がん活動性指標としてのパラメータ測定

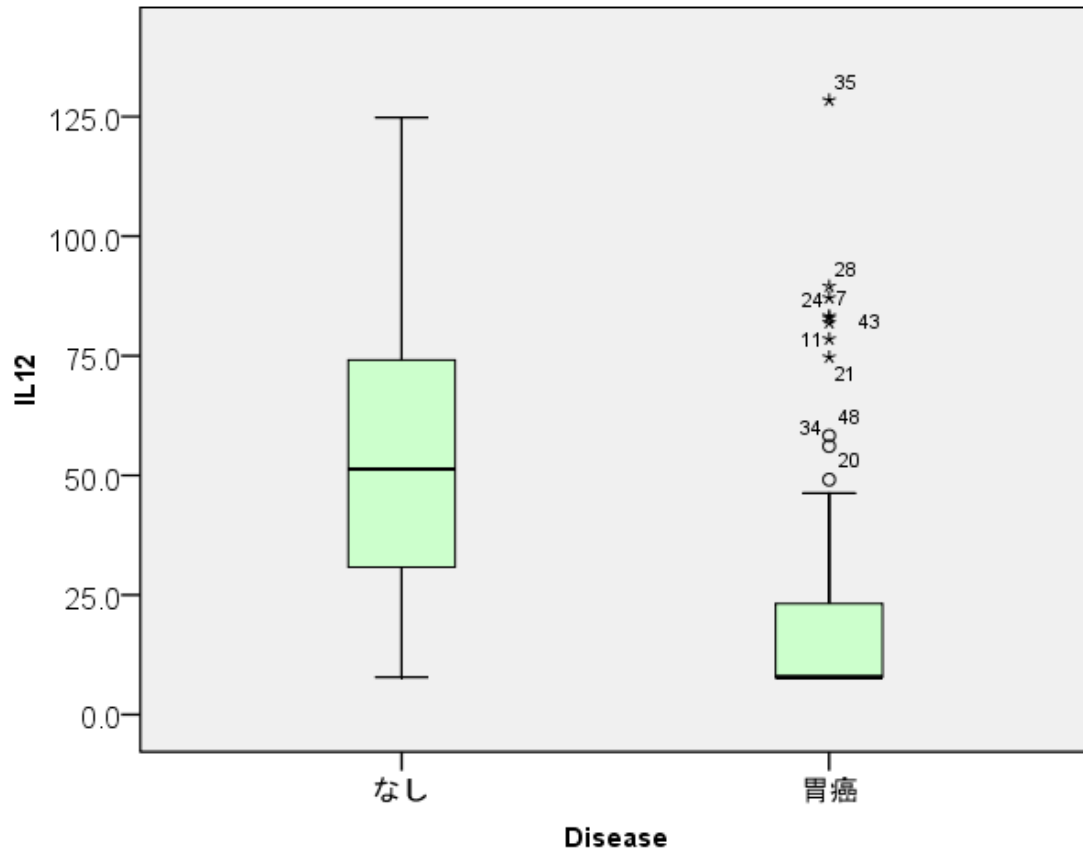
がん関連抗原として一般に実施可能なパラメータを 21 種測定し、その中でも当該検討疾患との関連性が高い傾向を示したマーカー 6 種 (CEA, CA19-9, CA72-4, STN, α 1AG, 1CTP) を検討に供し、それぞれの測定値は Box and Spur 図で示し、2 群間の差の検討には Mann-Whitney U test を用いた。

C)各種パラメータの対比

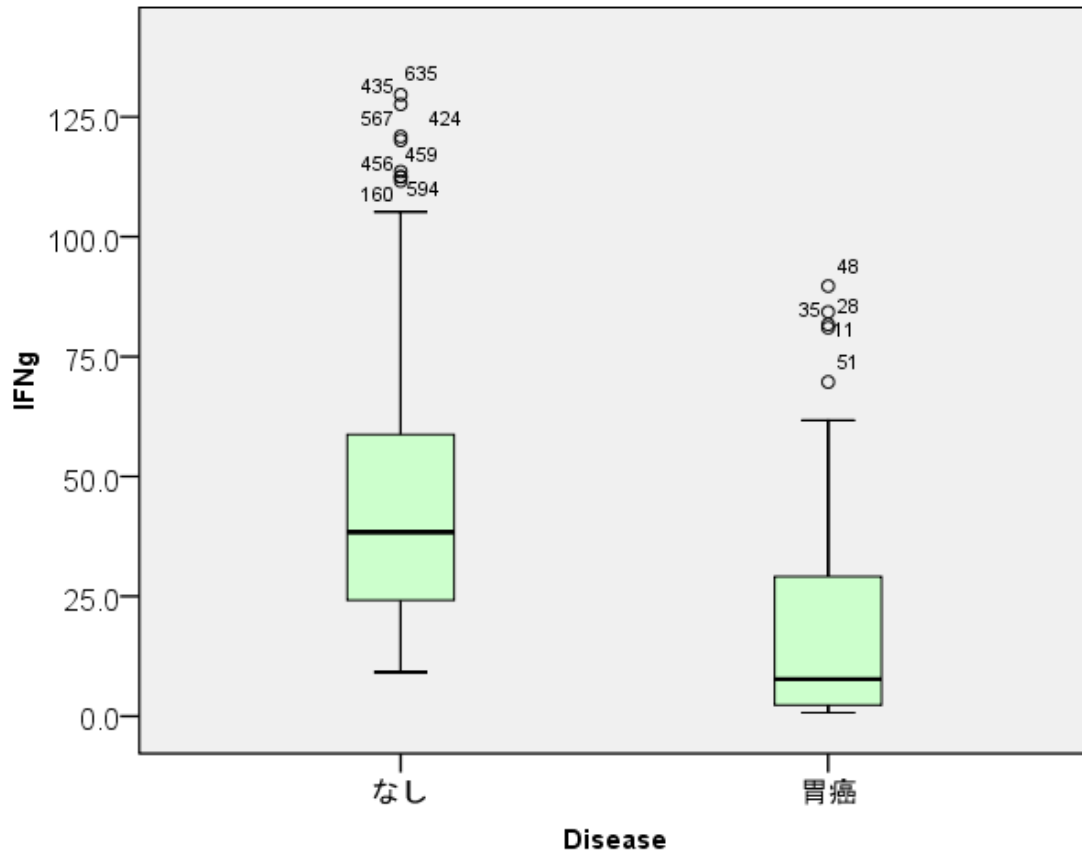
Disease		統計量	標準誤差		
Age	健常人対照	平均値	52.36	.697	
		平均値の 95% 信 頼区間	下限	50.99	
			上限	53.73	
		5%トリム平均	52.13		
		中央値	51.00		
		分散	145.366		
		標準偏差	12.057		
		最小値	28		
		最大値	84		
		範囲	56		
		4分位範囲	17		
		歪度	.320	.141	
		尖度	-.624	.281	
		胃がん	平均値	65.14	1.153
	平均値の 95% 信 頼区間		下限	62.86	
			上限	67.43	
5%トリム平均	65.77				
中央値	66.00				
分散	166.124				
標準偏差	12.889				
最小値	23				
最大値	89				
範囲	66				
4分位範囲	16				
歪度	-.698		.217		
尖度	.702	.430			



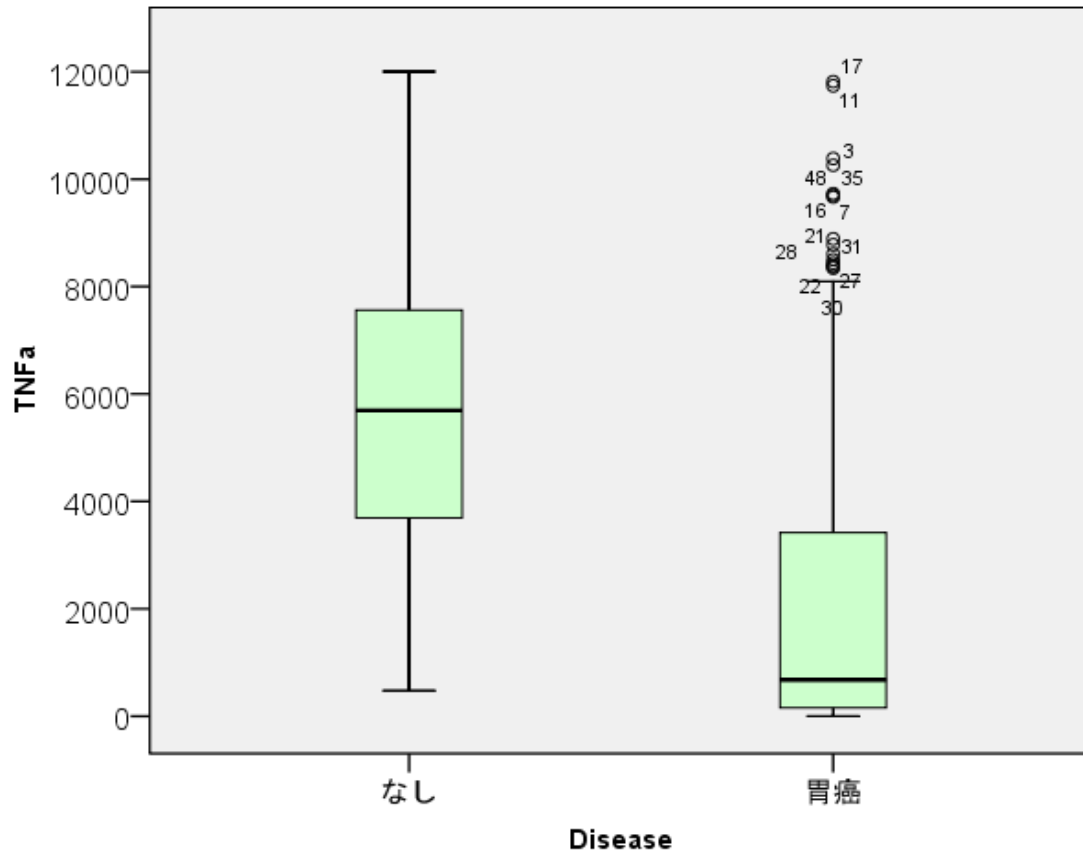
	Disease		統計量	標準誤差			
IL12	健常人対照	平均値	55.203	1.6964			
		平均値の 95% 信頼区間	下限	51.865			
			上限	58.542			
		5%トリム平均	54.043				
		中央値	51.300				
		分散	860.485				
		標準偏差	29.3340				
		最小値	7.8				
		最大値	124.8				
		範囲	117.0				
		4分位範囲	43.5				
		歪度	.561	.141			
		尖度	-.610	.281			
		胃がん	胃がん	平均値	20.218	1.9650	
				平均値の 95% 信頼区間	下限	16.329	
					上限	24.108	
				5%トリム平均	16.941		
中央値	7.800						
分散	482.651						
標準偏差	21.9693						
最小値	7.8						
最大値	128.4						
範囲	120.6						
4分位範囲	15.7						
歪度	2.385			.217			
尖度	6.183			.430			



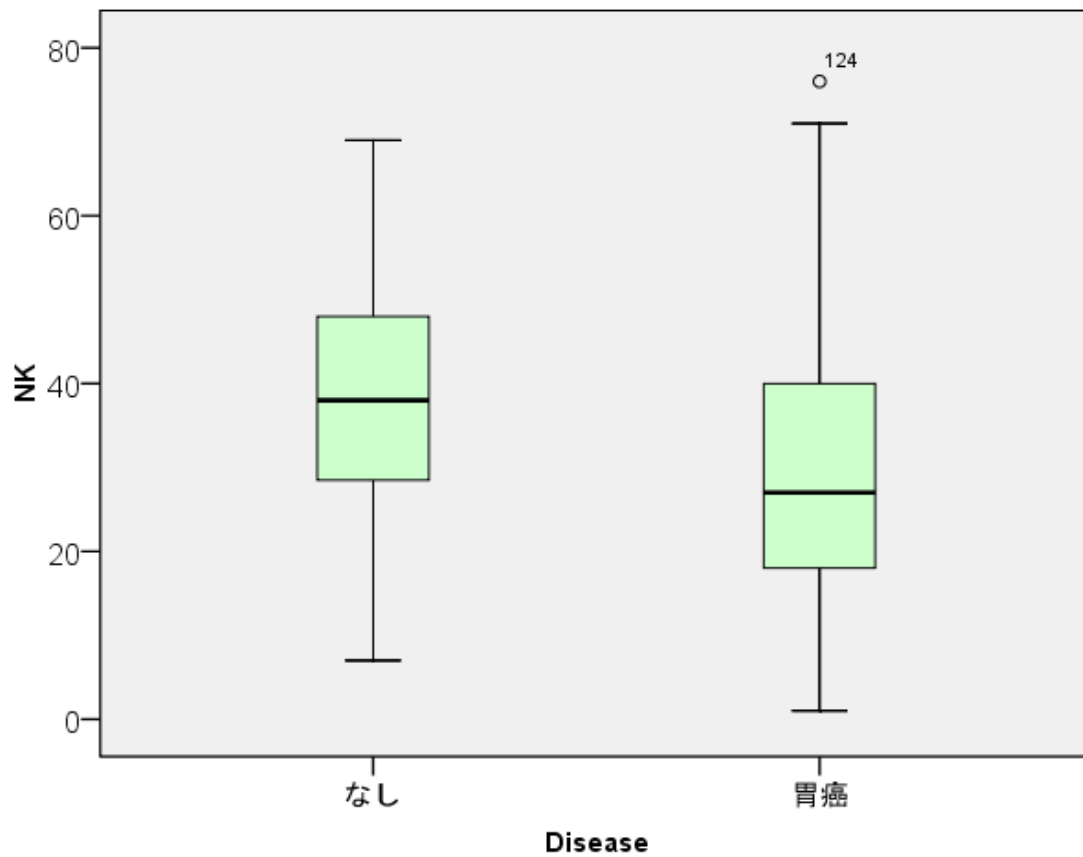
	Disease		統計量	標準誤差	
IFNg	健常人対照	平均値	45.042	1.5577	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	41.977	
			上限	48.108	
		5%トリム平均	43.217		
		中央値	38.400		
		分散	725.478		
		標準偏差	26.9347		
		最小値	9.2		
		最大値	129.6		
		範囲	120.4		
		4分位範囲	35.0		
		歪度	.959	.141	
		尖度	.206	.281	
		胃がん	平均値	18.122	1.8501
	平均値の 95% 信頼区間		下限	14.460	
			上限	21.783	
	5%トリム平均		15.791		
	中央値		7.700		
	分散		427.855		
	標準偏差		20.6847		
最小値	.7				
最大値	89.7				
範囲	89.0				
4分位範囲	27.2				
歪度	1.491	.217			
尖度	1.812	.430			



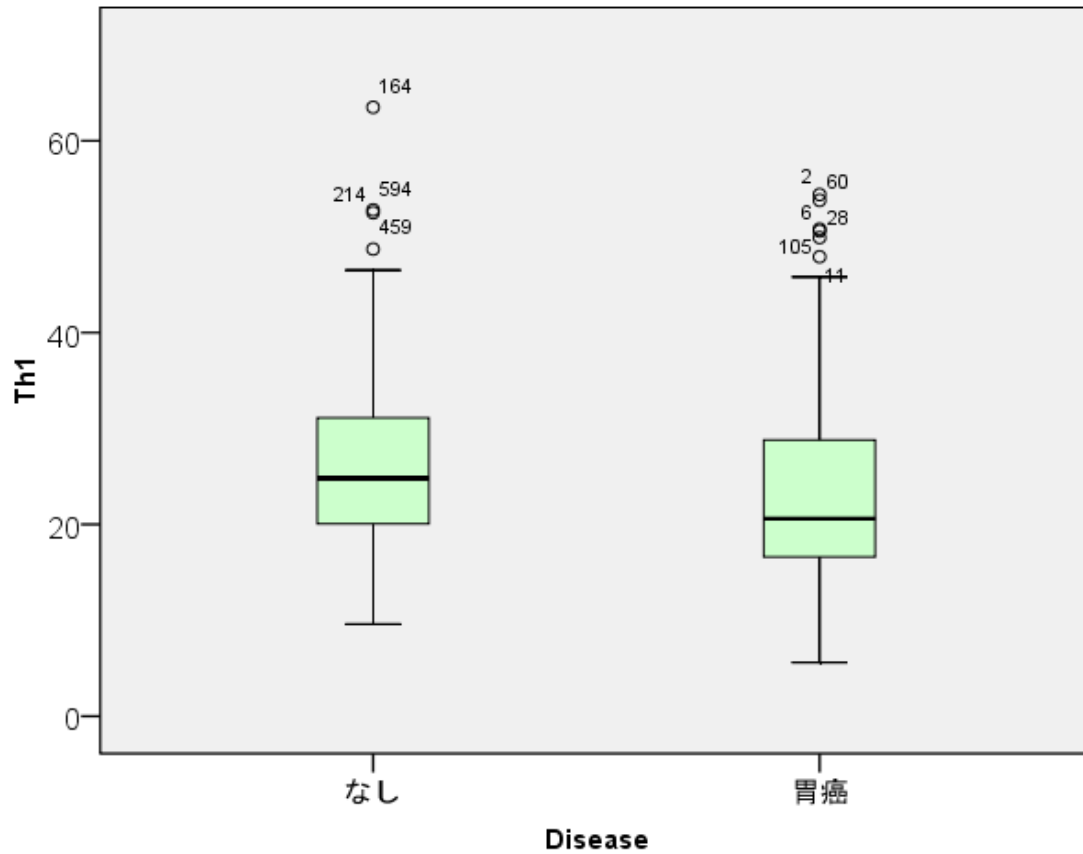
	Disease		統計量	標準誤差		
TNFa	健常人対照	平均値	5780.78	146.639		
		平均値の 95% 信頼区間	下限	5492.20		
			上限	6069.36		
		5%トリム平均	5745.24			
		中央値	5695.00			
		分散	6429425.597			
		標準偏差	2535.631			
		最小値	476			
		最大値	12004			
		範囲	11528			
		4分位範囲	3879			
		歪度	.148	.141		
		尖度	-.695	.281		
		胃がん	胃がん	平均値	2453.82	291.107
				平均値の 95% 信頼区間	下限	1877.64
上限	3030.00					
5%トリム平均	2139.27					
中央値	678.00					
分散	10592932.300					
標準偏差	3254.679					
最小値	0					
最大値	11817					
範囲	11817					
4分位範囲	3413					
歪度	1.360			.217		
尖度	.562			.430		



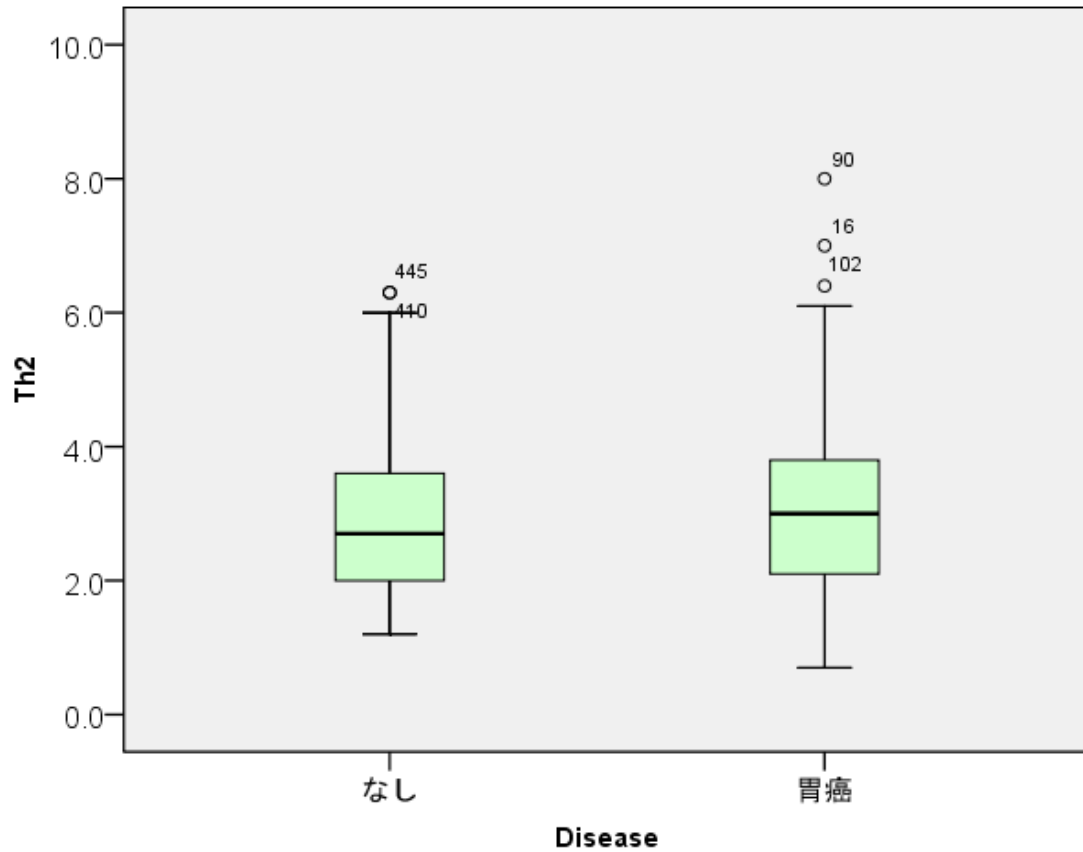
Disease		統計量	標準誤差		
NK	健常人対照	平均値	38.61	.833	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		36.97
			上限		40.24
		5%トリム平均	38.54		
		中央値	38.00		
		分散	207.421		
		標準偏差	14.402		
		最小値	7		
		最大値	69		
		範囲	62		
		4分位範囲	20		
		歪度	.120		.141
		尖度	-.735		.281
		胃がん	平均値		29.74
	平均値の 95% 信頼区間		下限	26.90	
			上限	32.59	
	5%トリム平均		29.10		
	中央値		27.00		
	分散		257.692		
	標準偏差		16.053		
最小値	1				
最大値	76				
範囲	75				
4分位範囲	22				
歪度	.675	.217			
尖度	-.114	.430			



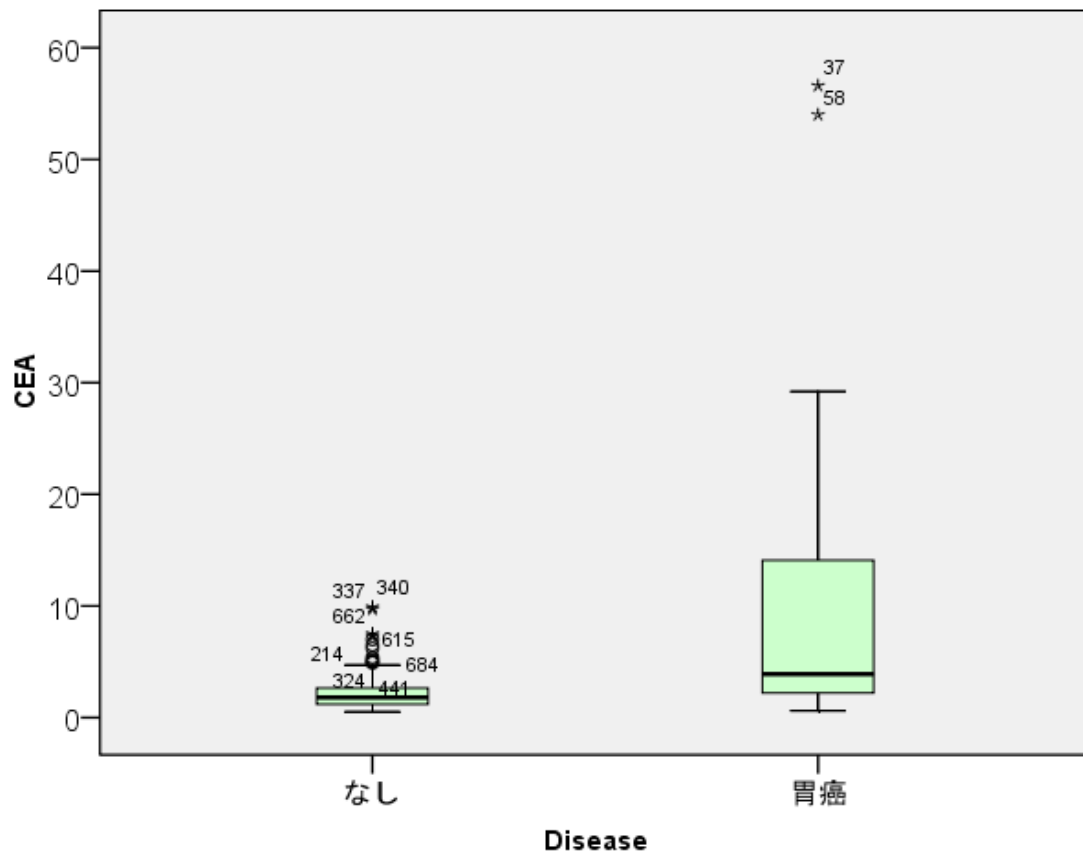
Disease		統計量	標準誤差					
Th1	健常人対照	平均値	26.15	.499				
		平均値の 95% 信頼区間	下限		25.17			
			上限		27.14			
		5%トリム平均	25.79					
		中央値	24.80					
		分散	74.348					
		標準偏差	8.623					
		最小値	10					
		最大値	64					
		範囲	54					
		4分位範囲	11					
		歪度	.720		.141			
		尖度	.803		.281			
		胃がん	胃がん		平均値	23.47	.900	
					平均値の 95% 信頼区間	下限		21.68
						上限		25.25
5%トリム平均	22.70							
中央値	20.60							
分散	101.350							
標準偏差	10.067							
最小値	6							
最大値	54							
範囲	49							
4分位範囲	12							
歪度	1.092			.217				
尖度	1.100			.430				



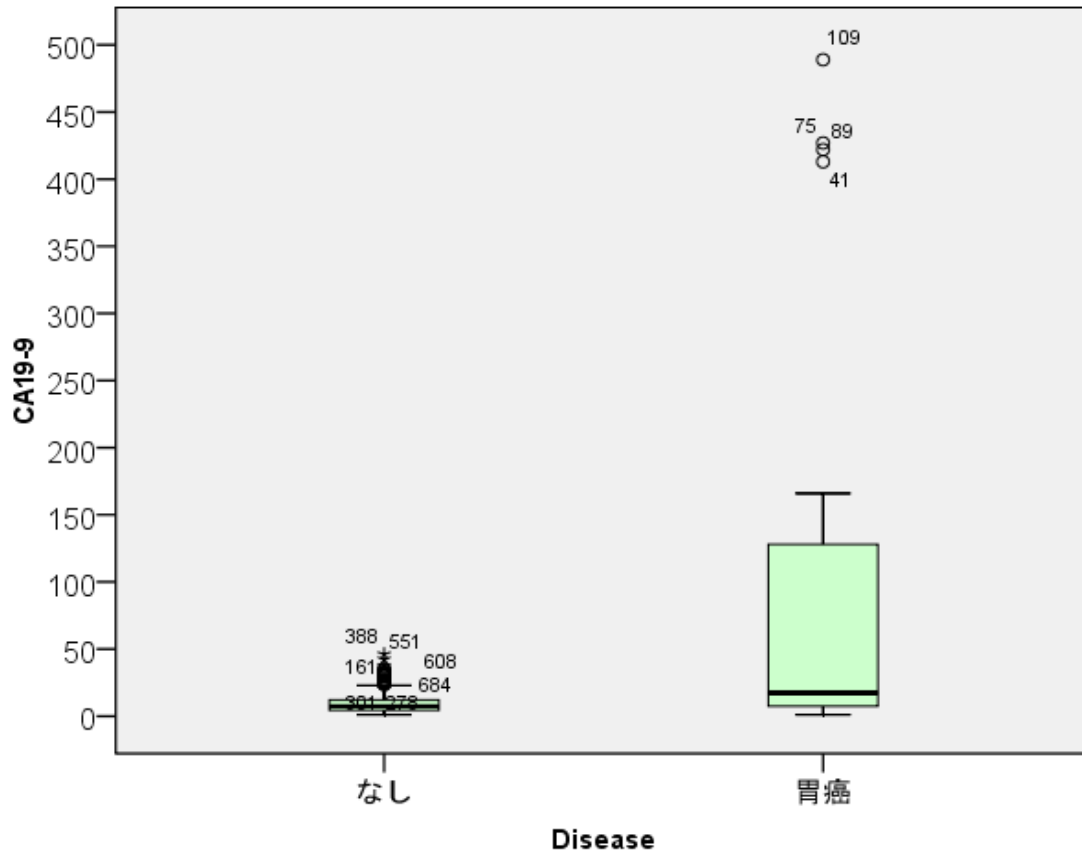
Disease		統計量	標準誤差				
Th2	健常人対照	平均値	2.879	.0658			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.750		
			上限		3.009		
		5%トリム平均	2.822				
		中央値	2.700				
		分散	1.295				
		標準偏差	1.1378				
		最小値	1.2				
		最大値	6.3				
		範囲	5.1				
		4分位範囲	1.6				
		歪度	.658		.141		
		尖度	-.081		.281		
		Th2	胃がん		平均値	3.126	.1362
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	3.396						
5%トリム平均	3.012						
中央値	3.000						
分散	2.319						
標準偏差	1.5228						
最小値	.7						
最大値	10.7						
範囲	10.0						
4分位範囲	1.8						
歪度	1.495			.217			
尖度	4.522			.430			



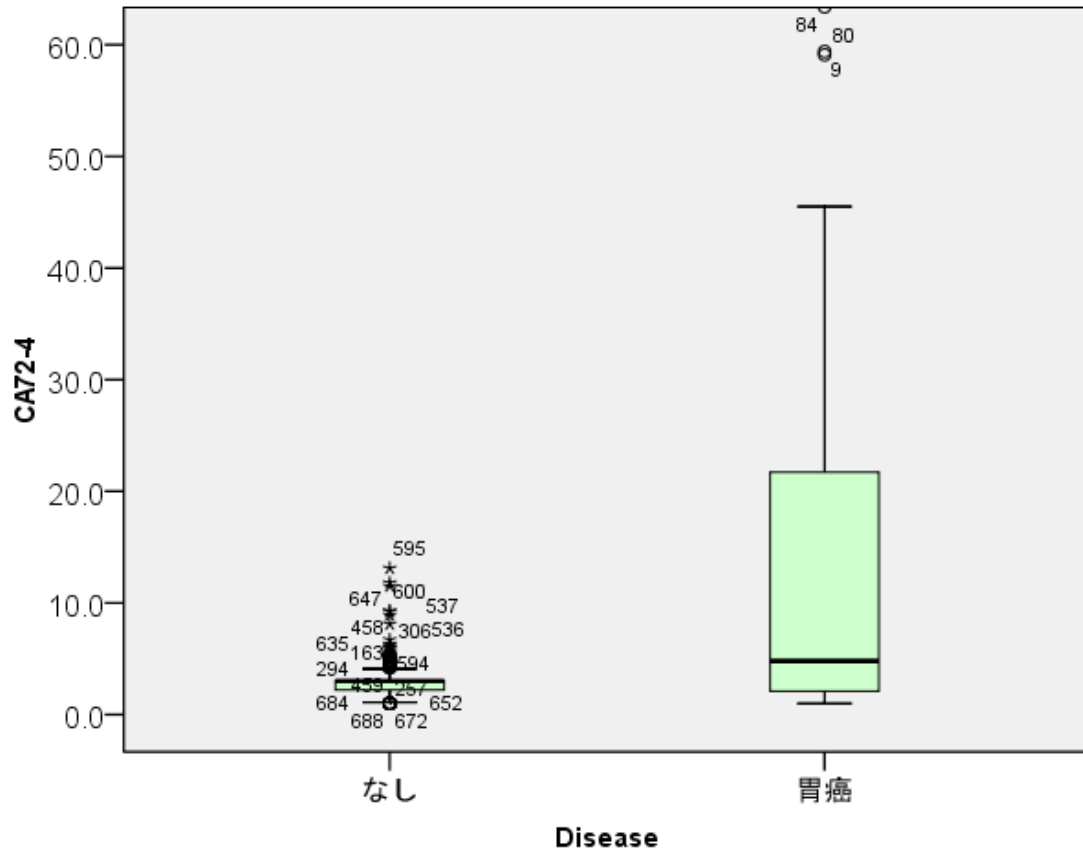
Disease		統計量	標準誤差			
CEA	健常人対照	平均値	2.10	.077		
		平均値の 95% 信頼区間	下限		1.95	
			上限		2.26	
		5%トリム平均	1.96			
		中央値	1.80			
		分散	1.785			
		標準偏差	1.336			
		最小値	1			
		最大値	10			
		範囲	9			
		4分位範囲	2			
		歪度	2.299		.141	
		尖度	8.557		.281	
		胃がん	平均値		296.70	139.039
			平均値の 95% 信頼区間		下限	21.50
	上限			571.90		
	5%トリム平均		62.28			
	中央値		3.90			
	分散		2416469.760			
	標準偏差		1554.500			
	最小値		1			
	最大値		15900			
	範囲		15899			
4分位範囲	14					
歪度	8.760	.217				
尖度	84.497	.430				



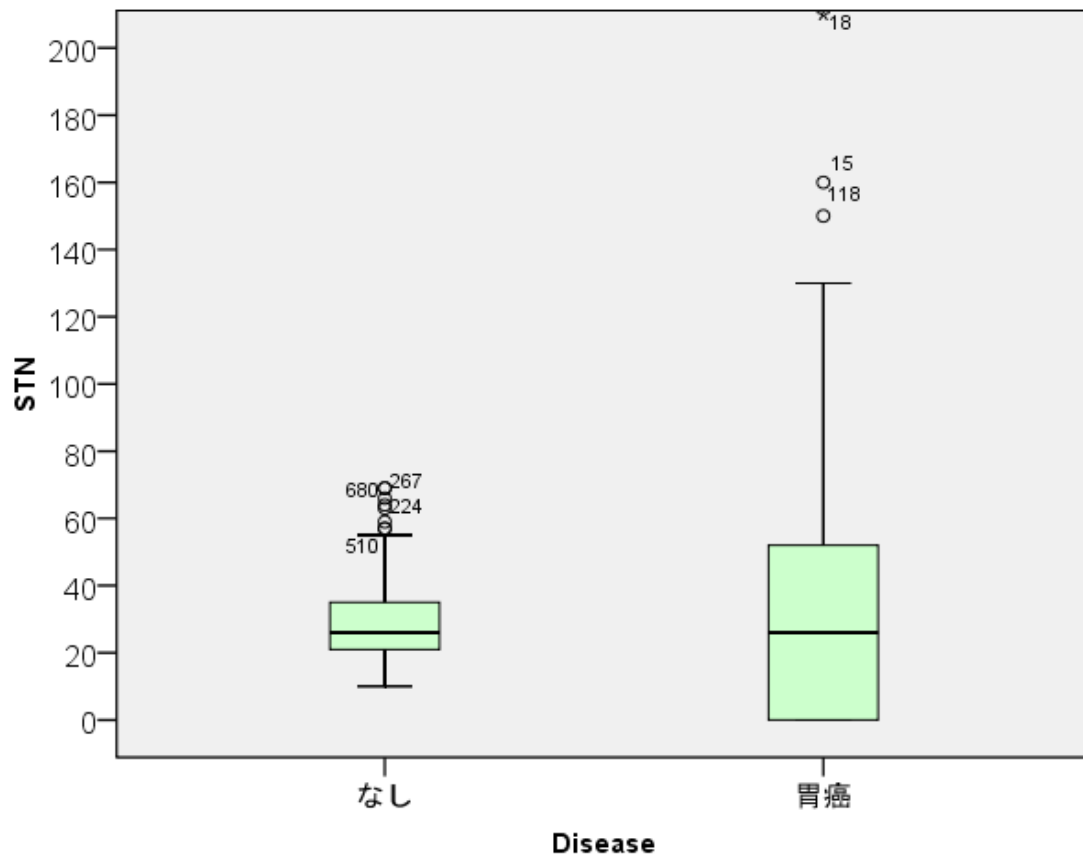
Disease		統計量	標準誤差		
CA19-9	健常人対照	平均値	9.84	.467	
		平均値の 95% 信頼区間	下限		8.92
			上限		10.76
		5%トリム平均	9.01		
		中央値	7.50		
		分散	65.075		
		標準偏差	8.067		
		最小値	1		
		最大値	46		
		範囲	45		
		4分位範囲	8		
		歪度	1.676		.141
		尖度	2.958		.281
		胃がん	平均値		1936.87
	平均値の 95% 信頼区間		下限	486.58	
			上限	3387.16	
	5%トリム平均		410.09		
	中央値		17.40		
	分散		67112932.973		
	標準偏差		8192.248		
	最小値		1		
最大値	70000				
範囲	69999				
4分位範囲	131				
歪度	6.262	.217			
尖度	44.225	.430			



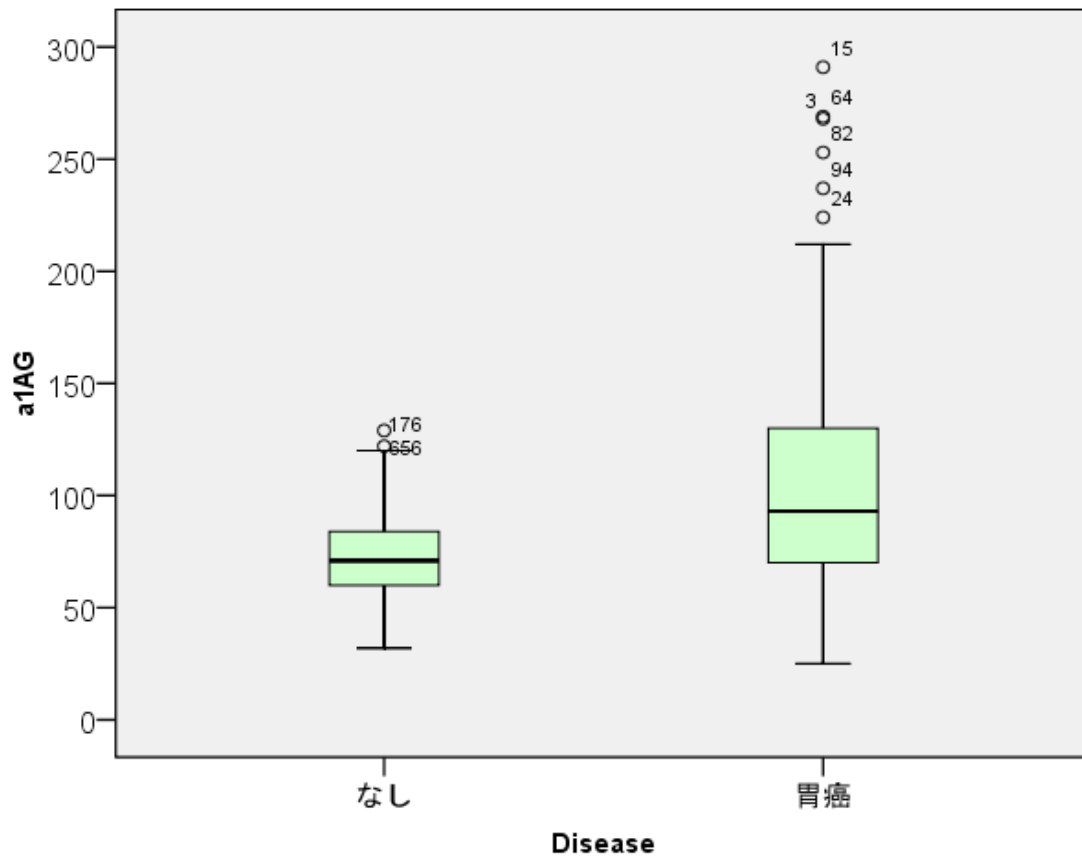
Disease		統計量	標準誤差				
CA72-4	健常人対照	平均値	2.995	.0903			
		平均値の 95% 信頼区間	下限		2.818		
			上限		3.173		
		5%トリム平均	2.827				
		中央値	3.000				
		分散	2.440				
		標準偏差	1.5621				
		最小値	1.0				
		最大値	13.1				
		範囲	12.1				
		4分位範囲	.8				
		歪度	2.809		.141		
		尖度	13.164		.281		
		胃がん	胃がん		平均値	391.840	268.0750
					平均値の 95% 信頼区間	下限	
上限	922.435						
5%トリム平均	22.174						
中央値	4.800						
分散	8983024.932						
標準偏差	2997.1695						
最小値	1.0						
最大値	31700.0						
範囲	31699.0						
4分位範囲	19.9						
歪度	9.714			.217			
尖度	99.087			.430			



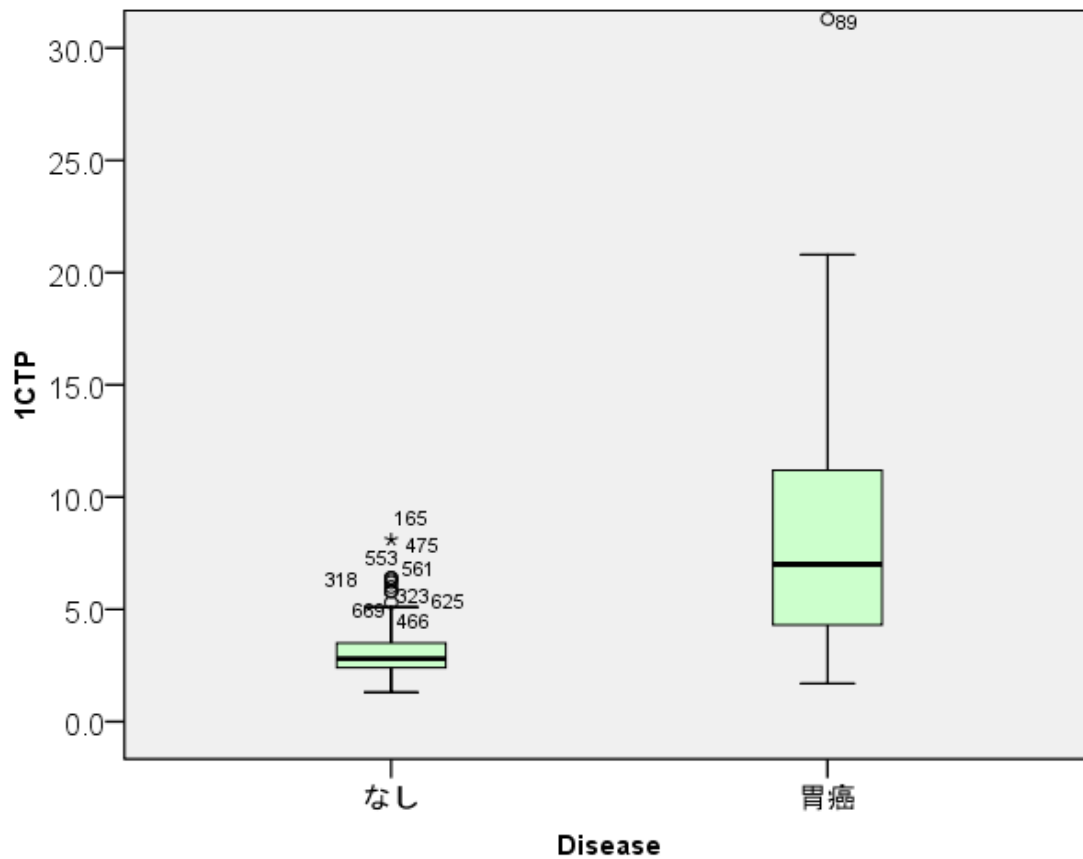
	Disease		統計量	標準誤差	
STN	健常人対照	平均値	28.83	.625	
		平均値の 95% 信頼区間	下限	27.60	
			上限	30.06	
		5%トリム平均	28.08		
		中央値	26.00		
		分散	116.847		
		標準偏差	10.810		
		最小値	10		
		最大値	69		
		範囲	59		
		4分位範囲	14		
		歪度	1.093	.141	
		尖度	1.400	.281	
		胃がん	平均値	796.75	629.227
			平均値の 95% 信頼区間	下限	-448.66
	上限			2042.17	
	5%トリム平均		47.37		
	中央値		26.00		
	分散		49490819.273		
	標準偏差		7034.971		
	最小値		0		
	最大値		78000		
	範囲		78000		
4分位範囲	52				
歪度	10.856	.217			
尖度	119.732	.430			



	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	
		胃がん	平均値	107.76	4.900
	平均値の 95% 信頼区間		下限	98.06	
			上限	117.46	
	5%トリム平均		103.59		
	中央値		93.00		
	分散		3000.861		
	標準偏差		54.780		
最小値	25				
最大値	291				
範囲	266				
4分位範囲	62				
歪度	1.169	.217			
尖度	1.088	.430			



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		
		胃がん	胃がん	平均値	8.896	.7128
				平均値の 95% 信頼区間	下限	7.485
上限	10.307					
5%トリム平均	7.692					
中央値	7.000					
分散	63.508					
標準偏差	7.9692					
最小値	1.7					
最大値	50.0					
範囲	48.3					
4分位範囲	6.9					
歪度	3.135			.217		
尖度	11.899			.430		



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
		胃がん	40.30	47.20	58.50	66.00	74.00	81.00	84.70
	IL12	健常人対照	15.800	21.000	30.800	51.300	74.300	101.900	113.200
		胃がん	7.800	7.800	7.800	7.800	23.500	45.460	80.880
	IFNg	健常人対照	13.600	16.400	24.100	38.400	59.100	85.700	99.800
		胃がん	1.100	1.500	2.300	7.700	29.500	46.960	61.520
	TNFa	健常人対照	1925.00	2486.00	3685.00	5695.00	7564.00	9153.00	9776.00
		胃がん	9.70	57.60	155.00	678.00	3568.00	8408.80	9689.40
	NK	健常人対照	16.00	19.00	28.00	38.00	48.00	60.00	63.00
		胃がん	7.00	11.60	18.00	27.00	40.00	54.00	56.70
	Th1	健常人対照	14.10	16.00	20.00	24.80	31.20	38.50	41.50
		胃がん	11.33	11.92	16.50	20.60	28.90	36.62	47.27
	Th2	健常人対照	1.300	1.500	2.000	2.700	3.600	4.500	5.000
		胃がん	1.230	1.460	2.050	3.000	3.850	5.040	5.890
	CEA	健常人対照	.70	.80	1.20	1.80	2.70	3.50	4.50
		胃がん	.90	1.36	2.20	3.90	16.00	401.20	945.60
	CA19-9	健常人対照	1.00	2.40	4.40	7.50	12.20	21.90	29.60
		胃がん	1.00	1.00	7.40	17.40	138.00	2166.00	8706.00
	CA72-4	健常人対照	1.000	1.200	2.200	3.000	3.000	4.400	5.500
		胃がん	1.100	1.100	2.000	4.800	21.900	105.340	262.800
STN	健常人対照	15.00	18.00	21.00	26.00	35.00	43.00	50.00	
	胃がん	.00	.00	.00	26.00	52.00	180.00	631.00	
a1AG	健常人対照	46.00	51.00	60.00	71.00	84.00	96.00	103.00	
	胃がん	45.30	54.00	69.00	93.00	130.50	187.60	220.40	
1CTP	健常人対照	1.800	2.000	2.400	2.800	3.500	4.200	5.000	
	胃がん	2.430	2.960	4.300	7.000	11.200	15.000	20.710	

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	690	54.78	13.213	23	89	45.00	54.50	65.00
IL12	690	46.520	30.5382	7.8	128.4	22.600	39.500	68.200
IFNg	690	38.109	26.7867	.7	136.2	17.700	31.800	51.625
TNFa	690	4973.01	2863.666	0	12004	2855.25	4845.50	7100.75
NK	690	33.94	15.040	1	76	22.00	33.00	44.00
Th1	690	25.86	8.863	6	64	19.40	24.80	31.03
Th2	690	2.788	1.2090	.7	10.7	1.900	2.500	3.500
CEA	690	55.31	669.183	1	15900	1.10	1.80	2.80
CA19-9	690	359.91	3553.789	1	70000	5.40	8.90	17.20
CA72-4	690	73.471	1280.2900	1.0	31700.0	2.800	3.000	3.300
STN	427	253.61	3811.594	0	78000	20.00	26.00	37.00
a1AG	686	76.08	31.676	25	291	58.00	69.50	84.25
1CTP	686	4.121	4.1631	1.3	50.0	2.500	3.100	4.000

検定統計量 ^a				
	Mann-Whitney の U	Wilcoxon の W	Z	漸近有意確率 (両側)
Age	16239.500	176700.500	-9.380	.000
IL12	10337.500	18087.500	-12.326	.000
IFNg	13938.000	21688.000	-10.523	.000
TNFa	14075.000	21825.000	-10.455	.000
NK	27308.000	35058.000	-3.873	.000
Th1	26747.500	34497.500	-4.151	.000
Th2	29366.000	189827.000	-2.850	.004
CEA	13294.000	173755.000	-10.848	.000
CA19-9	22147.500	182608.500	-6.441	.000
CA72-4	24855.000	185316.000	-5.387	.000
STN	18485.000	26235.000	-.260	.795
a1AG	17832.500	176035.500	-8.518	.000
1CTP	8322.000	166525.000	-13.286	.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。