

表現することが難しく、以下のようなルールを設けた。①乳癌罹患数3人以上（母方）+年齢関係なし、②2人（母方）+60歳以下、③母または姉妹のうち1人+40歳以下、④父または兄弟のうち1人+60歳以下、⑤両側乳癌1人+50歳以下、のいずれかに当てはまる:1 それ以外の乳癌家族歴:0.75 卵巣癌家族歴 0.5 その他 0.25 なし 0。今回はサンプル数が少なかったこともあり、決定木がノイズの影響を受ける可能性が大きい。ノイズには計測が正確にできないものもあれば、この家族歴のように任意性の高いグレード付けで適切なモデリングができていない可能性もある。今後、別の方法やサンプル数を増やしたときも家族歴が上位の意思決定要素として選ばれるようであれば、慎重にグレード付けを考慮しなおすか、家族歴を更に複数の項目に分解して意思決定の要素として取り込むなどが必要である。

C-2-3. MLR、ANN で予測した結果

更にここでは、重回帰分析(MLR)とニューラル・ネットワーク(ANN)を用いて NAH と NAC とどちらを施行されるよう意思決定されたのか、スコアリングを行うモデルを構築した。

MLR と ANN の構築には、SVM で重要度の高いと判定されたパラメータ上位 15 位までのパラメータを用いた。MLR の学習はステップワイズ変数選択法を用い、お互いの相関が高い要素は片方（出力要素と相関の小さなほう）を削除してゆき、多重共線性を除去が起きないように独立最小な組み合わせになるようにした。得られた数理モデルを以下に示す。

$$\begin{aligned} \text{Score} = & -0.84 \times [\text{年齢}] \\ & +0.28 \times [\text{US 血流信号}] \\ & +0.79 \times [N] \\ & +0.84 \end{aligned}$$

Score は高いほど NAC がより強い意思で行われており、低いほど NAH がより強い意思で行われたことを意味する。このモデルによる各患者のスコアの分布を図 C-9 に示す。

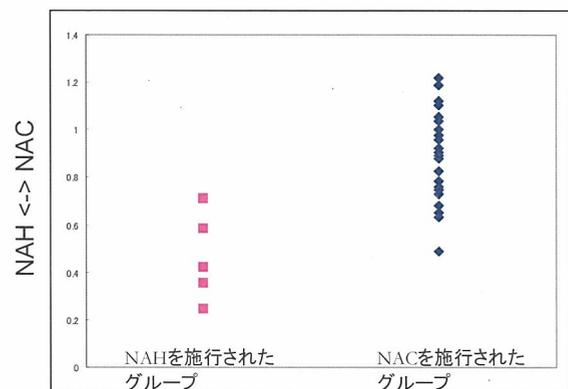


図 C-9 MLR で予測した NAH/NAC の意思決定スコアリング

図に示されているスコアの分布では、NAH を施行されたグループと NAC を施行されたグループを分けるために水平な線を引くことができない。すなわち、この方法では NAC/NAH の意思決定を線形に分離することができないことを意味する。スコアリングの式では年齢と N カテゴリーの要素に大きな係数が掛かっておりこれらが意思決定に大きな要因となっていることをあらわす。しかし残り考慮されている要素が US の血流信号だけになっており、これは他の要素で偶然 US の血流信号と相関の高かったものが、偶然このデータセットにおいてそぎ

落とされたものであると考えられる。今後、データセットを増やし、医師が納得できる要素が含まれているモデルになるようモデルを改善して行く必要がある。

また、同様に ANN を用いてスコアリングのモデルを構築した。スコアの分布に関してトレーニングデータの結果を図 C-10 に、バリデーションデータの結果を図 C-11 に示す。

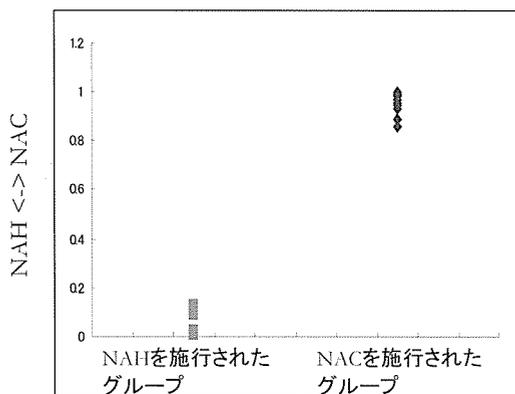


図 C-10 ANN で予測した NAH/NAC の意思決定のスコアリング (学習データ)

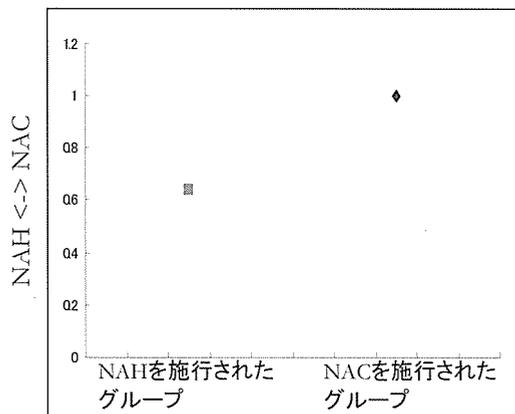


図 C-11 ANN で予測した NAH/NAC の意思決定のスコアリング (バリデーションデータ)

トレーニングデータのスコアの分布を見る

限り、NAH のグループは低いスコア、NAC のグループは高いスコアと、高い精度でモデルが構築されていることがわかる。バリデーションデータを見ると、NAH のスコアがやや高めに予測されてしまい、SVM で予測したときと似たような傾向が見られた。SVM でスコアリングを行った場合と同様、これらの値は明確に離れており距離のマージンが大きいほうが信頼性高く予測されたということになる。また ANN の場合、MLR や SVM に比べて更に問題特定に過学習するオーバーフィッティングの可能性が高くなる。今後、データ数を増やし、クロスバリデーションを行うだけでなく、bootstrap 法なども併用して、より汎化能力の高い (バリデーションデータで正解を出せる) モデルを構築していかなくてはならない。

C-3. 腫瘍サイズの術前療法効果予測

術前療法を施行される患者群に関して、先に NAH/NAC のどちらを施行するかの意思決定について定式化を試みた。NAC に分類された患者に関しては、術前化学療法、あるいは術前 Her 療法のどちらかが施行されるが、今回収集したデータに Her 療法が 1 件しか含まれていなかったため、クロスバリデーションすることができない。このため、ここでは別のアプローチとして、術前療法の効果予測を行う。

今回収集したデータベースでは、術前化学療法として 1st レジメンに FEC、2nd レジメンに DOC または PAC を行ったケースが含まれる。または、2nd レジメンとして Her を使用したケースと、1st レジメンのみでホルモン療法を実施したケースがある。

図 C-12 に示す①術前療法前、② 1st レジ

メン後、③2nd レジメン後の各段階で US で計測した腫瘍サイズがデータベースに含まれているので、③の値（ホルモン療法の場合②の値）を①で割った縮小率を予測出力とし、術前療法を実施するまでに入手可能なデータを入力データとした。また、図 C-13 に示すとおり、入力要素のうちのひとつとして術前療法を入れておき、学習モデルを構築した後、術前療法を変化させることによって、対象としている患者に別の術前療法を施行した場合、縮小率がどのように変化するかを予測する。

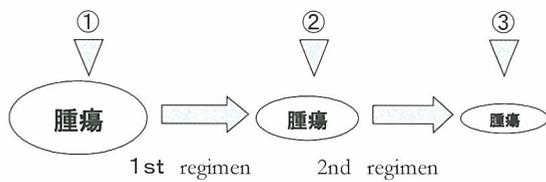


図 C-12 術前化学療法、術前 Her 療法の効果予測。①術前療法前、②1st regimen 後、③2nd regimen 後

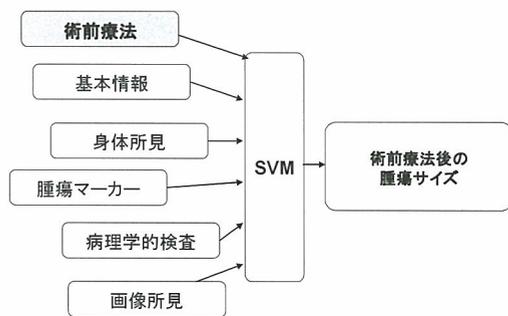
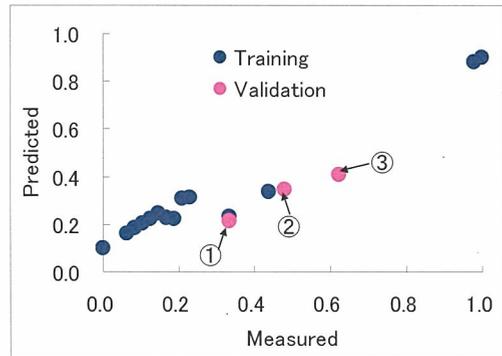
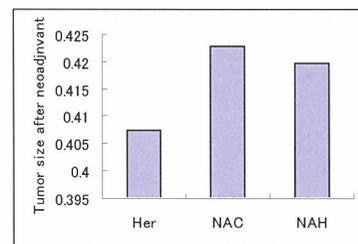


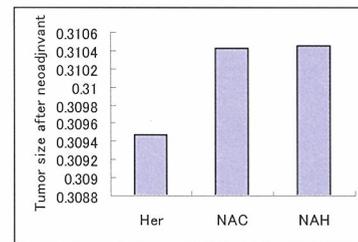
図 C-13 術前療法を入力要素とする予測モデル



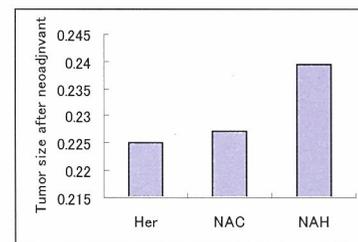
A. 腫瘍縮小率の予測結果



B. バリデーショndata ①の予測奏効結果



C. バリデーショndata ②の予測奏効結果



D. バリデーショndata ③の予測奏効結果

図 C-14 術前療法による腫瘍サイズ縮小率の予測結果

術前療法による腫瘍サイズ縮小率の予測結果を図 C-14 の A に示す。Y=X 上に全プ

ロットが並ぶほど予測精度が高いことを示す。図の学習データとバリデーションデータの分布を見る限り、まだ改善の余地はあるが、大幅に誤った縮小率予測を出力したケースは含まれていない。

また、今回バリデーションとして予測した3例に関して、入力要素のひとつである術前療法を異なるものを用い、それぞれの患者が実際に施行された治療方法以外を施行されたときに、どの程度効果があるのかを予測した。図 C-14 の B、C、D にそれぞれの予測結果を示す。今回の予測結果は、単純に比較すべきデータがあるわけでない上、Her を施行したデータが1件しかないことなどから、精度検証をすることは難しい。特に3例とも Her の効果が顕著にあるという類似した傾向が出ていることなどはこの学習データの少なさの表れである。今後は、各治療法のデータのばらつきが少なくなるよう学習データを増やし、予測した結果はデータベースの中で類似する例から近い傾向が得られているか確認して行く必要がある。

本手法は意思決定を直接定式化しているものではないが、術前療法を施行する前にこれからどのような治療法を用いればもっとも効果的であるかを計算することによって意思決定の際に参考にすることができる。また、駒込病院という特定の医療機関で行われた意思決定を再現するのではなく、患者の病態の変化を直接予測しているため、入力要素としたパラメータが得られる施設、すなわち同等の検査項目が収集できる施設であれば予測値を共有することが可能となる。同様に学習データとしても同様の条件を満たせば他施設のものも取り入れやすく、

このようなデータを取り込んだほうが汎化能力の高い予測モデルを作ることができる。

C-4. リンパ節転移状態の予測

術前療法を行う前の時点、あるいは手術の時点でセンチネルリンパ節生検を行い計測したリンパ節転移の状態は、その時点以降の治療方法を決定する大きな要因となる。前項で予測した腫瘍サイズの術前療法の予測は、術前療法を決定する時点での将来の時点での治療効果の予測を行うものであったが、ここではセンチネルリンパ節生検の検査結果を、センチネルリンパ節生検を行う時点までに得られている状態から予測を試みる。

図 C-15 に C5.0 を用いて、意思決定のフローチャートを予測したときの同じ方式で予測モデルを構築した。現段階で得られた最も精度の良かったモデルは、乳頭分泌、CEA 値、US 胸筋浸潤、身体所見の主訴、身体所見の腫瘍有無、T カテゴリー、MMG 構築の乱れ、多発、皮膚所見の delle/dimpling のパラメータでリンパ節転移ありか無しかを予測できるというものであった。しかし、実際にはリンパ節転移に関連の高い N カテゴリーなどが含まれておらず、逆に腫瘍マーカーの CEA 値が上位のほうに出てくるといふ結果を得た。

また、図 C-16 には先に C5.0 を用いて作成したモデルに使用されているパラメータを使って ANN の予測モデルを構築した。図のデータはトレーニングデータのみのものである。図の上部ほど転移ありの可能性が高く、下部ほど転移なしの可能性が高い。図の左は実際に転移がなかった患者の予測

値のプロットで、図の右は実際に転移があった患者の予測値のプロットである。つまり、左のグループは全て下部に、右のグループは全て上部に位置し、水平に引く直線でグループを分離できればよいが、トレーニングデータですら見つからないということは、予測精度としてはまだ低いということである。

更に、図 C-17 には、ANN によるリンパ節転移状態の予測のスコアを取り込んだ C5.0 のモデルを構築した。ANN のスコア、T カテゴリー、身体所見主訴、再び ANN のスコア、CEA という順でパラメータが組み込まれている。C5.0 では表現できない非線形なクラス分類の ANN を取り込んだモデルとしたが、どちらの場合も予測精度としてはトレーニングデータに対して 90%程度であった。もともと最初の C5.0 のモデルを構築した時点で、選択されているパラメータがオーバーフィッティングと同じく、今回対象としたデータセットで偶然選択されたもので、真の解とは一致していなかったため、後続の ANN のモデル、ANN のスコアを含む C5.0 のモデルも 100%正解を出せなかった可能性がある。今後データ数を増やし、同等のモデルを構築することでこのような問題は減る可能性は高いが、100%予測できないようであれば、そもそもセンチネルリンパ節生検がなければリンパ節の転移状態を完全に予測できないとなる可能性もある。

このように完全に C5.0 の形式で転移の状態を予測すると、予測が外れた場合に完全に逆の値が出力されることになる。むしろ ANN、SVM、MLR といったスコアリングの方法で、完全にどちらかのステータスでなくても、ある程度どちらの可能性が高いと段

階的に結果を出す方法のほうが完全に答えを外す可能性は低い。過去の事例から意思決定の過程を定式化し、どのような規則性があるかを解析するだけではなく、このような病態の予測モデルを用いて意思決定の支援を行うのであれば、大きく予測を間違える危険性を減らすようにスコアリング形式を用いるほうが安全である。

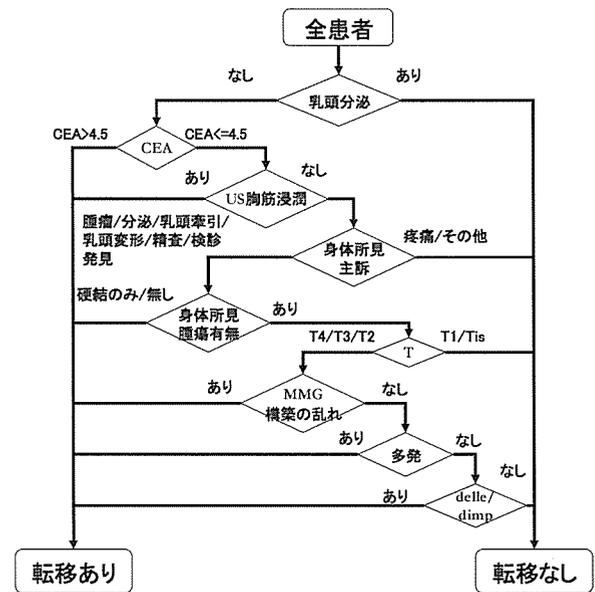


図 C-15 リンパ節転移状態の予測モデル

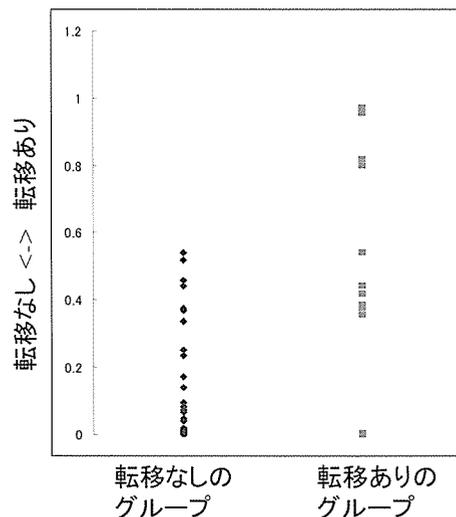


図 C-16 ANNによるリンパ節転移の予測

結果

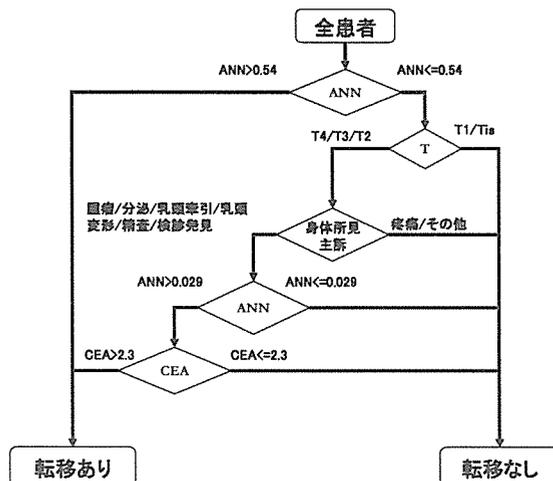


図 C-17 リンパ節転移状態の予測モデル (ANN によるスコア予測を含む)

D. 考察

本研究では、原発性乳癌の診断・治療における意思決定の定式化として、術前療法に注目して定式化モデルの構築を行ってきた。術前療法を選択した理由は、比較的治療の選択肢が少なく、治療方法を決定する時点までに得られる情報からどの選択肢を選ぶのかという比較的簡単なクラス分類の問題に帰着することができるからである。更に、問題を簡単にするために、意思決定のプロセスを数段階に分けて、情報工学的にモデルを作らなければならない対象を極力小さな範囲とする戦略をとった。

定式化のモデリングの方法としては、意思決定をするときに参照するパラメータに一定の重み付けを行い意思決定の指標をスコアとして計算する MLR や ANN、また意思決定の結果を別々のクラスとして、参照パラメータの空間をクラスごとに分離しようとする SVM、また参照パラメータからダ

レクトに決定木を予測する C5.0 を用いた。更に SVM を利用した意思決定にかかわるパラメータの重要度の計算も行った。

全体を通して、SVM を用いたパラメータの重要度の計算では、比較的ガイドラインに示されているパラメータと同様のものが上位にランクされ、かつ、腫瘍の状態やホルモン受容体マーカーの状態なども同様に高い重みづけられ、期待通りの結果が得られている。中には US の halo など、該当箇所の意思決定にガイドラインでは触れていない項目も含まれているが、全体の比較的既知の知見と一致している結果から判断して、暗黙のうちに意思決定に含んでいる可能性が高いと推測される。また、今後、高精度に重要度の計算ができるようになれば、新規バイオマーカーなど、新たな指標を意思決定プロセスに導入した際、従来の指標の重要度がどのように変化するかを評価することも期待される。

一方、C5.0 を用いてダイレクトに決定木を推定した方法では、CAE マーカーが意思決定の上位に入り込むなど、オーバーフィッティングの懸念が多く残る。サンプル数を増やすことと、学習ツールにとってはノイズとしてみなされる意思決定にかかわりの少ないパラメータを除き、必要最小な、しかもノイズのないパラメータセットで、少なくとも明らかに意思決定に含めていると思われるパラメータが自動的に含まれるまで学習を繰り返す必要がある。本手法は、ノイズの影響を他の MLR、ANN、SVM などの比べて受けやすい傾向にある。特にグレード付けに問題があると学習アルゴリズムはそれらをノイズとみなし間違った答えを導く可能性が大きい。今後は、特に表記

方法に任意性の高いパラメータの項目の分解やグレードの見直しを行い、学習精度を向上させて行く。

また、MLR、SVM、ANN のスコアリングの方法では手術先行／術前療法の意思決定においては数例、予想に反するスコアをたたき出したが、多くの例では過去の意思決定を再現することができた。期待通りのスコアがでない原因は、患者数が少なく数名の患者データにオーバーフィッティングを起こしている、ノイズが含まれている、意思決定を説明できるパラメータが足りない、の3パターンが考えられる。オーバーフィットとノイズの対策は先の考察と同じであるが、そもそも意思決定を説明できるパラメータが足りないという問題が発生した場合は、現在収集したデータベースの項目が不足していることも考えられる。現段階では、この原因よりも、前者2つの可能性が高いが今後全てを慎重に対処していかなければならない。今回、特に多くが手術先行のデータであり、データそのものに偏りもあるため、より均一なデータも集めて行く必要がある。

E. 結論

本グループでは、駒込病院において過去に行われた意思決定の過程を、人工知能の各種手法を用いて定式化することを試みた。意思決定を行うまでに入手できる情報から、意思決定を行った結果を予測する数理モデルを構築し、MLR、ANN、SVM では比較的高い精度で予測することができたが、C5.0 で決定木を予測するモデルはまだ精度が低い。また、SVM を使って各パラメータの重要度を計算したところ、大部分は既

存のガイドラインと一致する値が得られたため、信頼度の高い計算ができた。今後は、データ数を増やすとともに、重要度の高いパラメータの選択と、予測モデルの構築を組み合わせ、術前療法の意思決定を高精度に再現するモデルの開発を試みる。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Lisboa, P. J., *A review of evidence of health benefit from artificial neural networks in medical intervention*. Neural Netw, 2002. 15(1): p. 11-39.
2. Retsky, M., et al., *Recent translational research: computational studies of breast cancer*. Breast Cancer Res, 2005. 7(1): p. 37-40.
3. Jerez-Aragones, J.M., et al., *A combined neural network and decision trees model for prognosis of breast cancer relapse*. Artif Intell Med, 2003. 27(1): p. 45-63.
4. Biganzoli, E., et al., *Prognosis in node-negative primary breast cancer: a neural network analysis of risk profiles using routinely assessed factors*. Ann Oncol, 2003.

- 14(10): p. 1484-93.
5. Chen, D.R., R.F. Chang, and Y.L. Huang, *Computer-aided diagnosis applied to US of solid breast nodules by using neural networks*. Radiology, 1999. **213**(2): p. 407-12.
 6. Liu, H.X., et al., *Diagnosing breast cancer based on support vector machines*. J Chem Inf Comput Sci, 2003. **43**(3): p. 900-7.
 7. Ayers, M., et al., *Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2284-93.
 8. Ravdin, P.M., et al., *Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 980-91.
 9. Lisboa, P.J., et al., *A Bayesian neural network approach for modelling censored data with an application to prognosis after surgery for breast cancer*. Artif Intell Med, 2003. **28**(1): p. 1-25.
 10. Jesneck, J.L., et al., *Optimized approach to decision fusion of heterogeneous data for breast cancer diagnosis*. Med Phys, 2006. **33**(8): p. 2945-54.
 11. Jain, R. and J. Mazumdar, *A genetic algorithm based nearest neighbor classification to breast cancer diagnosis*. Australas Phys Eng Sci Med, 2003. **26**(1): p. 6-11.
 12. Bojarczuk, C.C., et al., *A constrained-syntax genetic programming system for discovering classification rules: application to medical data sets*. Artif Intell Med, 2004. **30**(1): p. 27-48.
 13. Nandi, R.J., et al., *Classification of breast masses in mammograms using genetic programming and feature selection*. Med Biol Eng Comput, 2006. **44**(8): p. 683-94.
 14. Wen, T. and Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Mathematics., *Support Vector Machine algorithms: analysis and applications*. 2002. p. 97 p.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
 分担研究報告書

バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の経済性に関する研究

分担研究者 近藤 正英 筑波大学大学院講師

研究要旨

バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の経済性の検討として、研究1：実用化段階に入りつつある代表的なバイオマーカーである 21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価（パイロット・スタディ）、研究2：Her2に基づいた trastuzumab (Herceptin®)治療の経済評価のレビュー、乳癌高リスク者による tamoxifen 内服による予防の経済評価、の3つを行った。検査費が極めて高額な 21-gene assay の臨床への導入は費用対効果に優れない可能性があることがプレリミナリーな結果として示唆された。ただし、この結果は費用の推計精度が低いので、更なる検討が必要である。薬剤費が極めて高額な trastuzumab の原発性乳癌術後補助療法での使用は費用効果的であることが示唆され、高リスク者による tamoxifen 内服乳癌予防は比較的若年者を対象とすれば費用効果的であることが示唆された。3つの事例検討からはバイオマーカーの臨床導入にあたっては、個別に、がん医療の効率化につながる可能性を検討する必要性があると考えられる。

A. 研究目的

近年の急速な医学の発展を背景にした医療技術の開発と、そうした技術の恩恵に対する国民の欲求が高まってきている。一方で、高度で先進的な医療に伴う費用をいかにして国民経済が負担していくかという、いわゆる「医療費適正化」の問題も大きな社会問題となっている。このため、医療の効率的な提供の実現が、厚生労働行政の大きな課題のひとつとなっている。

がん医療においては、がんの病態における遺伝子や分子の寄与の理解の発展に基づき、腫瘍の遺伝的特性や分子的特性を評価するバイオマーカーに基づいた治療技術が、

いわゆる「テーラーメイド医療」として開発されてきており、国民やがん患者から大きな期待を寄せられている。しかし、こうした治療技術が医療費としての国民負担に及ぼす影響については明らかではない。

このような問題意識から本分担研究は、「バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究」の一環として、乳癌治療の経済性を評価することを目的としている。

3年計画1年目の平成18年度には、班研究としてのアルゴリズムの構築や意思決定過程の定式化に協力しつつ、分担研究1

として、乳癌治療の分野で近年開発が進み実用化段階に入りつつあり検査費が極めて高額な代表的バイオマーカーである 21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価に取り組んだ。この経済評価は、‘テーラーメイド医療’時代のバイオマーカーの導入が医療費の国民負担に及ぼす影響を見通すうえで極めて有用な事例検討であるとともに、本研究班の2, 3年目の成果として得られる予定の治療アルゴリズムの経済性評価の方法に関する基礎研究でもある。

また、これまで薬剤費が極めて高額なものの転移性乳癌治療で広く用いられてきたバイオマーカー Her2 に基づいた trastuzumab (Herceptin®)治療が、術後補助療法においても有効であることが国際共同臨床試験によって明らかにされ、原発性乳癌治療に導入されようとしている。そこで分担研究2として、trastuzumab 治療の経済評価のレビューに取り組み論文発表した。(尚、trastuzumab による原発性乳癌術後補助療法の費用効果分析にも取り組んでおり、次年度以降結果を報告する予定である。)

さらに、原発性乳癌の予防として諸外国で導入されてきており、今後、乳癌発症リスクのバイオマーカーの開発と結びつけられ対乳癌戦略での有用性が期待される乳癌高リスク者による tamoxifen 内服による予防の経済評価も分担研究3として行い学会発表した。(尚、2006年アメリカ臨床腫瘍学会で報告された raloxifene 内服による予防の経済評価にも取り組んでおり、次年度以降結果を報告する予定である。)

B. 研究方法

研究1

21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 study の後ろ向きリスク再分類、東京都立駒込病院乳癌患者医療費調査、JR 東京総合病院公表データ、市立函館病院公表データなどを用いたマルコフ・モデリングによる費用効果分析。

ただし、費用データの収集はパイロット・スタディであり、今後、学会発表や論文発表のために本推計を行う。

研究2

trastuzumab 治療の経済評価レビュー

乳癌治療における trastuzumab 使用の経済評価の報告を検索収集しまとめる。

研究3

tamoxifen 内服乳癌予防の経済評価

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study、日本乳癌学会全国癌登録、人口動態統計、東京都立駒込病院乳癌患者医療費調査、国民医療費等のデータを用いたマルコフ・モデリングによる費用効果分析。

C. 研究結果

研究1

21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価

リンパ節陰性、エストロゲン受容体陽性、早期乳癌の術後補助療法での化学療法等の使用方針の決定に際して、従来から用いられてきている NCCN 分類ではなく、41万円あまりの検査費をかけて 21-gene assay を行うことに関する費用効果分析を行った。

National Surgical Adjuvant Breast and

Bowel Project B-14 study の対象者のリスクを 21-gene assay で再分類した結果は表 1 の通りである。

表 1 リスク再分類

NCCN	21-gene assay		計
	低	中・高	
低	38	15	53
高	300	315	615
計	338	330	668

出典：Paik et al. (2004)

21-gene assay を行うことによって、NCCN 分類によって高リスクと分類され、積極的な治療の対象とされた者の半数近くの 300 例が低リスクと再分類され、術後補助療法での化学療法が回避される。一方

で、NCCN 分類によって低リスクとされていた者が中・高リスクと再分類され、化学療法が加えられることとなるのは 15 例である。

経済モデルを図 1 に示す。このモデルはアメリカでの先行研究 Hornberger et al. (2005) のモデルを修正したものである。

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 study のデータの再分析結果に基づいて 21-gene assay を行うことによる再発リスクの低下を低リスク群 15%、高リスク群 45%と仮定し (Paik et al. 2004)、化学療法 (FEC60、6クール) の費用を¥500,000 と仮定して費用効果分析を行った結果を表 2 に示す。

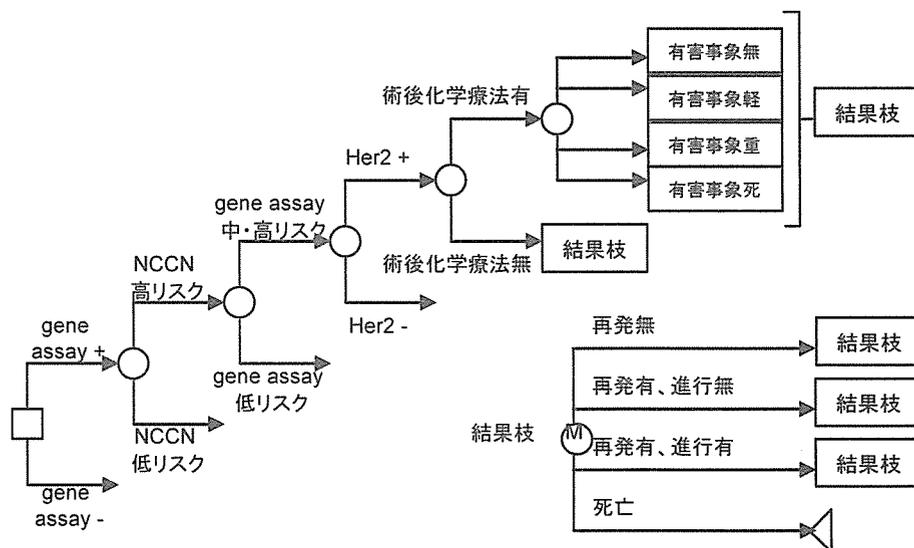


図 1 経済モデル 出典：Hornberger et al. (2005)、一部改変

表 2 NCCN 分類対 21-gene assay 分類の経済評価

	費用	増分費用	効果	増分効果	増分費用効果比
NCCN 分類	203 万円		8.130QALYs		
21-gene assay 分類	223 万円	19 万円	8.138QALYs	0.008 QALYs	2380 万円

研究 2

trastuzumab 治療の経済評価レビュー

転移性乳癌治療の文脈では Medline による検索により学術誌に発表されている論文 2 編、イギリスでの政策決定の基礎データとされた成績 1 編が同定された。術後補助

療法文脈では、本年に国内外で開催された主要学会で報告された成績 4 編及びイギリスでの政策決定の基礎データとされた成績 1 編が同定された。現在までに論文として発表されているものはない。これらに報告された増分費用効果比を表 3 に示す。

表 3 乳癌に対する Trastuzumab を使った薬物療法に関する増分費用効果比の報告

文脈	報告	医療システム	増分費用効果比	
			現地通貨	日本円換算
転移性乳癌治療	Hornberger et al. (2002)	イギリス	QALY 当たり 37,500 ポンド	8 3 3 万円
	Neyt et al. (2005)	ベルギー	生存年当たり 47,777 ユーロ	7 1 7 万円
	Norum et al. (2005)	ノルウェー	生存年当たり 63,137-162,417 ユーロ	9 4 7 万円ー 2 4 3 6 万円
術後補助療法	Norum et al. (2006)	ノルウェー	生存年当たり 5,571-32,616 ユーロ	8 4 万円ー 4 8 9 万円
	Garrison et al. (2006)	アメリカ	QALY 当たり 17,900-39,100 ドル	2 1 1 万円ー 4 6 1 万円
	白岩他 (2006)	日本	生存年当たり 5,000,000 円以下	5 0 0 万円以下
	Wardley et al. (2006)	イギリス	QALY 当たり 2,396 ポンド	5 3 万円
	NICE (2006)	イギリス	QALY 当たり 33,000 ポンド	7 3 3 万円

1 ポンド=222 円、1 ユーロ=150 円、1 ドル=118 円、インフレーション調整無

研究 3

tamoxifen 内服乳癌予防の経済評価

乳癌高リスク者が tamoxifen を 5 年間予防的に内服した場合の増分費用効果比をリスク別・年齢別に表 4 に示す。

表4 tamoxifen 5年間予防内服の増分費用効果比(リスク別・年齢別)

	35歳	50歳	60歳
ゲイルモデル>1.6% 異型過形成患者	1億7570万 優位	2億2020万 37万	1億2414万 672万
ゲイルモデル>5% 上皮内小葉癌患者	優位	138万 378万	914万 1570万
第1度近親者に複数 の乳癌患者を持つ者	1397万	4171万	劣位

単位：円/救命年

D. 考察

研究1

21-gene assay (Oncotype DX®)の経済評価

検査費が極めて高額な 21-gene assay の臨床への導入は、1 QALY (あるいは1生存年) 当たり600万円程度までの増分費用効果比が社会的に受け入れられるという基準をとれば、費用対効果に優れない可能性があることがプレリミナリーな結果として示唆された。これは、アメリカでの先行研究で示された費用節約的であるという結論と異なるものである。これは主に、アメリカのモデルでは、化学療法の費用を190万円程度と推定しているのに対してわれわれのモデルでは50万円としているためだろうと考えられる。つまり、検査によって将来節約できる効果の低い化学療法の費用よりも、検査の費用のほうが増分費用効果比に大きな影響を与えると考えられる。ただし、方法で既に述べたように、今回の費用データの収集はパイロット・スタディであり、今後、学会発表や論文発表のために行う本推計によって、費用効果的あるいは費用節約的な結果が得られる可能性をはらんでいる。

また、この事例検討のスタディ・デザイ

ンによって、本研究班の成果として得られる予定のバイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムに基づいて、バイオマーカーの導入による再分類に基づく費用効果分析を行うことによって、その経済性を評価できることを示すことができた。

研究2

trastuzumab 治療の経済評価レビュー

わが国では、trastuzumab 治療の経済評価は、術後補助療法の文脈での成績が1編学会発表されているのみであることが明らかとなった。

薬剤費が極めて高額な trastuzumab の原発性乳癌術後補助療法での使用は、わが国での成績を含む諸外国での報告を概観し、費用効果的であることが示唆された。

研究3

tamoxifen 内服乳癌予防の経済評価

比較的若年の高リスクの者に対するタモキシフェンの予防的投与は、費用対効果に優れた介入であることが示唆された。

E. 結論

3年計画1年目として平成18年度に行った3つの事例検討からはバイオマーカーの臨床導入にあたっては、個別に、がん医

療の効率化につながる可能性を検討する必要性があると考えられる。このような個別バイオマーカーの経済性に関するエビデンスをタイミングを失せずに報告していくことは、限りある社会的な資源で国民にあまねく医療の恩恵を分配するという厚生労働行政の大きな課題への取り組みに貢献するだろう。

3年計画2, 3年目の平成19, 20年度には、今年度に分担研究として行った事例検討の論文発表を行うと共に、すでに取り組み始めている trastuzumab による原発性乳癌術後補助療法の費用効果分析や raloxifene 内服による予防の経済評価をまとめつつ、バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの包括的な経済評価モデルの構築を図っていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

近藤正英. トラスツズマブの経済評価－薬剤経済学入門－. がん分子標的治療. 5(1):70-6:2007.

2. 学会発表

近藤正英、星淑玲、戸井雅和. 乳癌高リスク者によるタモキシフェン予防内服の費用効果分析. 日本公衆衛生雑誌. 53(10S):613:2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

I. 研究協力者

星 淑玲

筑波大学大学院

人間総合科学研究科

ヒューマン・ケア科学専攻

保健医療政策学分野

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

ホルモン陽性Stage II， IIIA， 閉経後乳癌を対象にした， アロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の臨床効果， 組織学的効果の予測を目指した分子マーカー同定に関する研究

分担研究者 古田 榮敬（財）がん集学的治療研究財団

研究要旨：(財)がん集学的治療研究財団で実施しているJFMC34-0601「ホルモン陽性Stage II， IIIA， 閉経後乳癌に対するエキセメスタン24週間術前治療の有用性の検討（臨床第II相試験）」の付随研究として， エキセメスタンによる術前ホルモン療法で得られる腫瘍内および血清中の蛋白質およびペプチド発現変化をProteinChipTMを中心としたプロテオミクス解析システムで解析し， 腫瘍縮小効果と長期予後改善効果のそれぞれと相関するピークの抽出とその同定を目的とする研究を実施する。

A. 研究目的

ホルモン陽性Stage II， IIIA， 閉経後乳癌を対象にしたアロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の臨床的効果（腫瘍縮小・長期予後改善）， 組織学的効果の予測を目指した分子マーカーの同定を主目的とする。副次目的としてアロマターゼ阻害剤による副作用発現と相関する血清中分子マーカーの同定およびアロマターゼ阻害剤の腫瘍組織中， 血清中作用メカニズムを解明する。

B. 研究方法

対象となる症例は，(財)がん集学的治療研究財団で実施する多施設共同研究JFMC34-0601「ホルモン陽性Stage II， IIIA， 閉経後乳癌に対するエキセメスタン24週間術前治療の有用性の検討（臨床第II相試験）」に参加する症例で， 腫瘍組織の一部と血液の提供が可能であり， 本研究への参加に文書で同意している症例である。

エキセメスタン24週間術前治療の前後に針生検により腫瘍組織を採取し， パラフィン包埋標本およびRNAlater処理後凍結組織， 未処理凍結組織とする。エキセメスタン投与開始前および4週後， 12週後， 24週後に血清を採取する。

パラフィン包埋標本は薄切後免疫染色をし， 細胞

増殖や細胞死に関するマーカー， 細胞の走化性や遊走能に関するマーカー， ホルモンや膜受容体関連因子の発現状況を解析する。

RNAlater処理後凍結組織および未処理凍結組織を用いて， 大規模マイクロアレイ(affimetrix)による包括的発現検索， エストロゲン応答性遺伝子群の発現解析を行う。

血清は蛋白質解析システムによる発現プロファイル探索を行い， 治療前後および治療過程における蛋白質発現ピークの比較解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子発現解析は， RNAを調べるため「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象ではない。しかしその趣旨を踏まえたうえでの対応を行い， 検体の提供者及びその家族への不利益を最小限に留めるよう配慮する。

本研究は(財)がん集学的治療研究財団の倫理委員会に承認されており， 対象患者に対して十分な説明を行った後， 書面にて同意を得ている。

検体提供者個人の識別に繋がる情報は取得せず， 対象患者は登録番号で特定し， 第三者が直接その患者を識別できないよう十分配慮する。

C. 研究成果

JFMC34-0601には全国から29施設が研究参加し、45症例が登録され(2007年1月末現在)、そのうち23症例が本研究に登録された。

D. 考察

各研究参加施設での倫理委員会等審査に時間がかかり登録開始が遅れたが、現在のところ症例集積は順調に進んでいる。引き続き2007年8月末まで症例集積を続け、臨床病理学的マーカーや分子生物学的マーカーの検索を進める予定である。

本研究では臨床試験の精度向上と迅速性を担保する目的で、プロジェクト・コーディネーティングシステム(P.C.S.)を導入している。可能な施設では実務担当医師を事務的側面から補佐する施設データマネージャー(施設DM)を配置し、中央事務局とリアルタイムで交信し、データの精度向上に努め、臨床試験の質の向上を図っている。本研究の解析対象の腫瘍サンプルや血清の集積においても施設DMのサポートにより、特に問題なく検体集積が進んでいる。

本研究により腫瘍縮小効果と長期予後改善効果のそれぞれと相関する分子マーカーが同定でき、ホルモン療法の長期予後改善効果予測システム確立に繋がれば、医療経済上や副作用回避を含めた患者利益の点で大きな変化をもたらすことができる。

E. 結論

ホルモン陽性Stage II, IIIA, 閉経後乳癌を対象にした、アロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の臨床効果、組織学的効果の予測を目指した分子マーカー同定に関する研究を開始した。

科学性および倫理性を十分に配慮しながら、今後も症例集積を継続し、臨床病理学的マーカーや分子生物学的マーカーの検索を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
 分担研究報告書

原発性乳癌の治療に関連するバイオマーカーの探索

主任研究者 戸井雅和
 京都大学医学部附属病院乳腺外科教授
 前東京都立駒込病院臨床試験科・外科部長

研究要旨

理想的な個別医療の推進のために検査で得られる情報をより精度の高いものにする必要がある。最近のタンパク研究等の進歩に伴い注目されているバイオマーカーを病態・治療効果・予後を知る上での診断予測に応用できれば、患者にとっても身体的・精神的・経済的に有用である。本研究では初年度に 1. ホルモン療法応答性、2. 抗Her2療法応答性、3. 化学療法予後予測、4. 非浸潤性乳癌 のそれぞれについてプロテオミクス手法を用いて特異的なタンパクをバイオマーカーとして探索する計画に着手した。

A. 研究目的

A-1. 原発性乳癌の治療におけるバイオマーカー研究の必要性

新しい診断・治療概念や手法の開発、世界規模での治療の標準化により、乳癌の治療成績は著しく向上した。特に、原発性乳癌では局所療法、全身療法を組み合わせる集学的治療によって、術後再発リスクを大きく減じることに成功している。しかしながらその一方で、集学的な治療の標準化は過剰治療にも偏りやすく、治療に伴う余分な毒性の軽減、医療の効率性という観点から、集学化と同時に患者個々のレベルにおける至適な治療法の選択、治療の個別化の推進が必要と考えられている。医療経済の観点からみても、単なる治療法の追加や組み合わせは直線的な医療費の増大につながる可能性があり、今後、開発される新しい優れた治療法の開発にも影響を与える恐れ

がある。特にわが国においては、乳癌の発生数が急速に増加しており、患者数の増加と治療法の増加の双方への対応という点から、治療の個別化の推進は必須であると考えられる。

癌治療において治療の個別化を推進するにあたっては、集学的な治療で得られるはずの生存などにおける利益を損なわないことが大前提であり、その上で、ある集団、すなわち群においては適正と考えられるが、個においては過剰あるいは余分と考えられる治療部分を除く作業を行う必要がある。その作業は本質的に科学的であるべきであり、科学的根拠に基づかない作業は倫理的に成立しない。具体的に、ある治療法に関して述べれば、その治療によって何らかの客観的な利益が得られることを予測する因子、あるいはその治療によって利益を得られ可能性が低いことを予測する因子に

基づいて、治療の個別化が行われることは妥当であると考えられる。その因子は生物学的、臨床的に科学的な根拠を有して、群の中の個を表現するようなものであるはずである。

これまで、様々な試みが癌治療の個別化に関して行われているが、乳癌における代表的な例はホルモン受容体と癌遺伝子HER2である。腫瘍内エストロゲン受容体（ER）の発現はその腫瘍増殖における女性ホルモン依存性を反映し、ホルモン療法に関する治療応答性を予測する。ERの測定によって、乳癌の生物学的特性を把握し、ホルモン療法無効例を同定、同時にある確率での治療奏効性や治療によって得られる生存に関する利益を予測することができる。乳癌におけるHER2発現は腫瘍の増殖能等と密接に関連し、予後不良を反映する。HER2の測定により、生物学的予後を知ると同時に、抗HER2療法に対する無効例の同定が可能である。ERとHER2は原発性乳癌の全身的治療法選択における必須のマーカーとして、一般臨床に導入されており、乳癌の治療個別化に関して極めて重要な役割を果たしている。しかしながら、乳癌が本質的に有する多様性からすれば、これらの二つの因子のみで乳癌の生物学的特性を表現することは困難であり、さらに複数のマーカーが必要である。また、ERもHER2も治療不応例を同定し、感受性群を同定することは可能であるが個別に感受性例を同定することはできない。真の治療個別化の観点からすれば、ER陽性群やHER2陽性群の中で治療奏効や治療による利益をうる個を同定できるようなマーカー開発が必要である。さらに、ホルモン療法、抗HER2療法と共に乳癌全身治療

の主軸である化学療法に関しては治療個別化因子がほとんど存在しない。化学療法の場合、その種類の多さ、組み合わせの数複雑さから鑑み、まず治療を必要としない予後良好例の同定、治療を必要とする場合には治療不応例の同定を可能にするような指標の開発が重要になると考えられる。

診療アルゴリズムの構築は治療個別化と不即不離の関係にある。より適切な個別化因子を導入すればそのアルゴリズムは治療をうける個においてより適切で優しいものとなる。癌細胞由来の活動や癌に対する宿主の反応性を的確に反映するバイオマーカー、中でも、その発現レベルや変動、治療による推移を測定することにより次に起こる事象の予測性を付帯するバイオマーカーの開発と診療アルゴリズムへの導入は、治療の個別化を推進し、乳癌治療の科学性と効率性を高めるうえで必須と考えられる。

A-2. 研究の目的

A-2-1. ホルモン療法応答性に関するバイオマーカーの探索

原発性乳癌の約60%–70%がERを発現しており、何らかのホルモン感受性を有すると考えられている。ER陽性の乳癌症例の多くが卵巣機能抑制、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤による2年から10年以上に及ぶ治療を術前後に受けている。ホルモン受容体の発現に関する情報はホルモン療法不応例の同定には有用であるが、応答例の同定に関しては必ずしも有用でない。従って、ホルモン療法応答性に関して、治療奏効のモニタリングを可能にするマーカー、あるいは治療奏効や応答性を予測するマーカーの探索を目的とする。

A-2-2. 抗HER2療法応答性に関するバイオマーカーの探索

原発性乳癌の約15%–20%がHER2を発現する。HER2高発現腫瘍の予後は不良であり、既存の治療法に対して治療抵抗性であることが知られている。ホルモン受容体に関する情報と同様にHER2発現の有無に関する情報だけでは抗HER2療法の奏効予測を個別レベルで行うことはできない。従って、抗HER2療法の応答性に関して、治療奏効のモニタリングを可能にするマーカー、あるいは治療奏効や応答性を予測するマーカーの探索を目的とする。

A-2-3. 化学療法に関するバイオマーカーの探索

原発性乳癌の約70%–85%が何らかの化学療法を受けていると想定される。化学療法適応決定の大部分は再発リスクにより、再発リスクが低リスクでない多くの症例において化学療法が行われている。原発性乳癌に対する化学療法は確立されたものだけでも10種類以上あり、薬剤の濃度は細かい組み合わせを考慮するとその種類は何十種類にも及ぶ。従って、個々の治療法の効果を個別に予測できるようなマーカーとともに、化学療法全体の応答性や不応性を予測できるようなマーカーの開発が望まれており、その探索を目的とする。

A-2-4. 非浸潤性乳癌に関するバイオマーカーの探索

非浸潤性乳癌は局所療法単独での治癒が期待できる癌であり、早期発見の意義はきわめて高い。全乳癌に占める非浸潤性乳癌

の割合は、マンモグラフィー検診等が普及している欧米では20%前後、わが国では10%前後といわれる。わが国においても今後、非浸潤性乳癌の発見増加が見込まれているが、非浸潤性乳癌の多くは腫瘍非触知であり現行の画像診断検査等ではスクリーニング適性に関して限界があることが知られている。従って、非浸潤性乳癌の新しい検出法を開発する試みが活発化している。非浸潤性乳癌に関するバイオマーカーの探索は原発性乳癌の治療アルゴリズムを改善してゆく上で極めて重要である。

A-3. バイオマーカー探索の方針

A-3-1. ホルモン療法応答性に関するバイオマーカーの探索方針

原発性乳癌に対する術後ホルモン療法は短くとも2年長ければ10年以上に及ぶ。従って、今、仮にホルモン療法応答症例を同定できるようなバイオマーカーが存在したとしても、その検証には5年から10年を要する。そこで、比較的短期間での検証が可能な術前のホルモン療法に着目した。術前のホルモン療法に奏効する症例では少なくともあるレベルの治療による利益がえられると想定され、治療抵抗性の症例では仮にホルモン受容体陽性であっても治療による利益をうる可能性は極めて低いと考えられる。得られる利益のレベルを推測するには、術後長期に及ぶ観察を必要とすると思われるが、利益を得られるか否か、ホルモン感受性亜群における奏効例の同定に有用なバイオマーカーの探索は可能と考えられる。そこで、術前アロマターゼ阻害剤による治療を受けた閉経後乳癌症例の治療前後の血液材料を対象とし、プロテオミクス法や遺伝子シグ

ナチャー解析を用いてホルモン療法応答性に関する血中バイオマーカーの探索を行うこととした。

A-3-2. 抗HER2療法応答性に関するバイオマーカーの探索

原発性乳癌への抗HER2療法の導入は、海外ではすでに一般化しているが、わが国においてはこれから始まるころである。このような状況からまず、HER2陽性再発乳癌を対象にして、抗HER2療法の奏効性や予後に関連するバイオマーカー探索を原発時の腫瘍組織を用いて行うこととした。探索には、数十種類の蛋白を同時に定量できるプロテオミクスシステムを用いることにした。

A-3-3. 化学療法に関するバイオマーカーの探索

化学療法の適応決定は効果予測に関して非選択的に行われている。そこで、ホルモン療法単独で化学療法非存在下に、良好な予後が期待できる症例の同定に役立つと考えられる21遺伝子シグナチャーに着目した。永久標本からの検索が可能である。既に、米国においていくつかの報告があり、それらも参考にしながら、本邦の乳癌症例を対象にした検証試験を計画した。さらに、アンスラサイクリン剤+タキサン系を用いた術前化学療法の系で、治療前、治療中、治療後の血清を採取し、プロテオミクスの手法を用いて術前の化学療法の奏効性、特に病理学的完全寛解 (pCR) を反映あるいは予測できるようなバイオマーカーの探索を行うこととした。

A-3-4. 非浸潤性乳癌に関するバイオマーカー

一の探索

非浸潤性乳癌患者、浸潤性乳癌患者、良性乳腺疾患患者を対象に、治療前後の血液材料を採取し、プロテオミクスの手法を用いて非浸潤性乳癌に密接に関連するバイオマーカーの探索を行うこととした。これまでに浸潤性乳癌との比較において非浸潤性乳癌に特異的なバイオマーカーの探索例はない。したがって、原発性乳癌と良性乳腺疾患との比較ならびに非浸潤性乳癌と浸潤性乳癌の比較において、非浸潤性乳癌に特異的な血清バイオマーカーを探索する本取り組みは、乳癌の超早期発見とそれに伴う乳癌患者の治療および予後改善という観点から非常に意義が高い。また、非浸潤性乳癌は局所の治療のみで治療するため、多くの場合、全身薬物療法を必要とせず患者のQOLや経済面から見ても意義が高い。

いずれの研究も多施設共同研究として行ったが、それぞれの研究は各施設のIRBあるいは倫理委員会の承認を経ており、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針等に基づいて遂行された。

B. 研究方法

B-1. ホルモン療法応答性に関するバイオマーカーの探索

B-1-1. 対象

術前ホルモン療法の臨床試験である CAAN スタディにおける、アロマターゼ阻害剤 Letrozole 治療群のなかからインフォームドコンセントが得られ研究可能な乳癌症例 13 例を対象に、術前ホルモン療法前、ホル