

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（H18-3次がん一般-007）

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

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 戸井雅和

平成20年（2008）年4月

## 目 次

## I 総括研究報告

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	1
戸井 雅和	

## II 分担研究報告

原発性乳癌の術前後薬物療法の効果予測に関連するバイオマーカーの探索	7
稲本 俊	

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に関する研究	10
古田 榮敬	

原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化	12
富田 勝・内藤 泰宏	

原発性乳癌の治療に関連するバイオマーカーの探索	32
黒井 克昌	

非浸潤性乳管癌における性ステロイドホルモン局所濃度および合成/代謝酵素の発現に関する研究	50
笹野 公伸	

ホルモン療法の個別化のためのバイオマーカー探索	62
林 慎一	

リン酸化プロテオミクスによる乳癌の細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究	73
石濱 泰	

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	80
近藤 正英	

III 研究成果の刊行に関する一覧表	86
--------------------	----

IV 研究成果の刊行物・別刷	巻末
----------------	----

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)

別添3

## 総括研究報告

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

主任研究者 戸井雅和 京都大学医学部付属病院乳腺外科教授

## 研究要旨

原発性乳癌の治療は手術、薬物療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療の考え方に基  
づいて行われている。治療法間の相補性を高めることで治療成績は着実に向上している。  
さらなる改善を図り、同時に診療の効率性を高めるために、複雑な意思決定過程を定式化、  
新しいバイオマーカーの探索、新規の診療法の医療経済的効率性に関する研究を行った。  
意思決定過程を定式化については、術前治療の意思決定過程を再現する数理モデルを開発、  
影響因子を定量的に解析することが可能になった。バイオマーカーに関しては、ホルモン  
療法の効果予測に関するバイオマーカー、非浸潤性乳癌のホルモン特性を表すマーカー、  
化学療法と抗HER2療法の効果予測に関するバイオマーカーの基礎的・臨床的検討を行い、  
いくつかのマーカーについては臨床的な有用性が示唆された。さらに、病勢モニタリング  
を目的とするバイオマーカーの探索的な検討を行った。医療経済効率性の検討においては、  
遺伝子シグナチャーの臨床導入に関する評価、ホルモン療法による化学予防の経済効率性  
に関する検討を行った。これらの成果をふまえた、より緻密で最適化された個別化医療を  
可能とする集学的診療アルゴリズムの構築を進め、臨床試験における検証的検討を行った。

## 分担研究者

・富田 勝  
慶応義塾大学環境情報学部 教授

・内藤 泰宏  
慶応義塾大学環境情報学部 准教授

・近藤 正英  
国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学  
研究科保健医療政策学分野 講師

・古田 榮敬  
(財)がん集学的治療研究財団 事務局長

・稲本 俊  
(財)田附興風会医学研究所北野病院  
乳腺外科部長

・笹野 公伸  
東北大学大学院医学系研究科・医科学専攻  
病理病態講座・病理診断学分野 教授

・林 慎一  
東北大学大学院医学系研究科・保健学専攻  
基礎検査医科学講座・分子機能解析学分野  
教授

・黒井克昌  
東京都立駒込病院臨床試験科 外科部長

・石濱 泰  
慶応義塾大学大学院・メディア研究科先端  
科学研究所 特別研究准教授

・本文末に研究協力者を記す

## A. 研究目的

わが国における乳癌罹患患者数をみると、1970年代の年間約10,000人から現在では年間30,000人を超え、急速に増加している。さらに2015年には48,000人への増加が見込まれている。

一方、診断技術・治療技術の進歩にみられる高度先進医療により、乳癌の治療成績は飛躍的に向上した。特に最近では、治療の標準化が進み、局所療法に全身療法を集学的に組み合わせることで、術後再発のリスクを10年前の半分以下に押さえることが可能となった。しかしながら治療の標準化は、過剰治療につながる可能性を持ち、不要な副作用によるクオリティオブライフ(QOL)の低下をまねき、また医療の非効率化にもつながる。さらに、高度先進医療は不可避免的に医療費の増大をもたらす。従って、わが国は医療の高度先進化に伴うコスト増と、乳癌罹患患者数の増加に伴うコスト増の二重の医療費増大圧力を受けることになる。

さらに、医学の進歩は新たに有効な診断・治療法の開発を促進し、それらの新規診療法を既存の治療法の中にどのように組み込むべきかという課題にも直面している。

このような状況の中で、医療の高度先進性を維持し、患者の予後、生活の質を高め、同時に経済効率を追求するためには、一般的な標準治療を広く提供する仕組みから、個々の症例ごとに必要な治療法を必要な量だけ提供する仕組みにパラダイムシフトする必要がある。ここに、乳癌治療における個別化医療のためのアルゴリズムの必要性が浮上する。すなわち、個々の症例ごとに腫瘍の特性、個体の特性を把握し、それら

をバイオマーカー等のマーカーを用いて定量化し、それに対して必要十分な治療法と最適な治療の量を決定するための診療アルゴリズムを構築することが必要となるのである。

最近の研究の進歩により、原発性乳癌では、予後、治療効果などに関する病態をある程度シミュレーションする事が可能となってきた。さらに、新しいバイオマーカーをアルゴリズムの中に組み込むことにより、個別化治療に関するプログラムを内包した治療アルゴリズム構築への現実性が図られる。そこで、個別化医療による治療の最適化と、医療経済効率の向上を目的として、本研究を企画・立案した。

## B. 研究方法

ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関連するバイオマーカーの探索的・検証的研究を行った。ホルモン療法については、非浸潤性乳癌のホルモン依存性に関わるバイオマーカーの研究、ヒト乳癌培養細胞株より得られたエストロゲン応答性遺伝子群を用いた臨床的研究、術前ホルモン療法施行例の血液材料を用いたプロテオミクス研究、ホルモン非依存性予測、化学療法の効果予測に関して21遺伝子シグナチャーに関する検討、化学療法の効果予測におけるホルモン受容体、HER2、topoisomerase-IIの有用性に関する検証的研究、抗HER2療法に関しては、プロテオミクスを用いたHER family蛋白発現解析、リン酸化プロテオミクスによる細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究を行った。さらに非浸潤性乳癌の検出を目的とした血清バイオマーカーに関する探索的検討も行

った。

また、原発性乳癌に関する実際の診療データベースを基に、腫瘍進展、特に腋窩リンパ節転移の予測、術前化学療法時の効果予測に関する数理モデルの開発ならびに検討を行った。SVM（サポート・ベクター・マシン）を用いてモデルを作成し、影響因子の定量的解析を行った。

医療経済効率性の検討においては、21 遺伝子シグナチャー、ホルモン療法による化学予防の経済効率性に関する検討を行った。

### C. 研究結果

#### 1. ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関連するバイオマーカーの研究

初期乳癌の進展、特に性ホルモン依存性増殖に関連するバイオマーカーの検討を非浸潤性乳癌組織材料を用いて行った。その結果、組織内 estradiol, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone(DHT), ならびに 5 $\alpha$ -reductase type1 発現の乳癌腫瘍浸潤、腫瘍増殖における重要性が見出され、新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。予後因子としての意義も見出された。

ホルモン療法の効果予測に関して、エストロゲン応答遺伝子群の HDAC6, IGFBP4, EGR3 等に関する検討を、臨床サンプルを用いて行った。初期的には効果予測性が示唆されたため、検証的研究を企画中である。術前ホルモン療法施行前中後に採取された乳癌患者血液材料を用いたプロテオミクス研究においては、ホルモン療法の効果予測、効果モニタリングに関連する候補蛋白を抽出した。現在、それらの同定作業を行ってい

る。抗 HER2 療法の効果予測に関して、HER family 蛋白発現を eTAG 法等を用いて行い、HER2 蛋白総発現量、ホモ 2 量体発現量、リン酸化 HER2 蛋白発現量が trastuzumab を含む治療法の効果ならびに予後予測に有用であることを見出した。さらに、細胞内のシグナル伝達ネットワークに関する研究では、リン酸化部位を含むペプチド断片を細胞抽出試料から直接濃縮するヒドロキシ酸修飾酸化金属クロマトグラフィー (HAMMOC) 法を開発し、nanoLC-MS 法と組み合わせることにより一度に 1,000 個以上の *in vivo* リン酸化サイトを解析する方法を確立して、本法を用いて、乳癌細胞におけるシグナル伝達ネットワークのダイナミクス解析を行った。その結果 estradiol 依存性経路と EGFR シグナル伝達経路、その他複数のシグナル伝達経路との間のクロストークを確認することができた。アンストラサイクリンとタキサンを用いた術前化学療法施行前後の腫瘍組織材料を用いてのバイオマーカー研究では、エストロゲン受容体と HER2 により、約 10% から 60% の範囲での病理学的抗腫瘍効果に関する予測ができることを明らかにした。多施設共同臨床試験症例を対象にした再現性のある結果である。同様に、topoisomerase II に関する検討を進めた。非浸潤性乳癌の治療前後に採取された血液材料を用いた血清プロテオミクス研究においては、治療に関連して変動する候補蛋白を抽出した。

#### 2. SVM を用いた意思決定の定式化に関する研究

本年度は原発性乳癌の術前療法に焦点を絞

り、治療方針決定に大きな影響を及ぼすリンパ節転移の予測、ならびに術前化学療法の効果予測の数理モデルを検討した。術前に化学療法・手術先行の意思決定を再現する数理モデルを構築し、影響因子の定量的な解析を行った。

また、診療アルゴリズムのソフト開発に着手し、原発性乳癌患者の診療における有用性を前向きに評価するための臨床試験プロトコルを作成し、本研究参加施設を中心に、今後検討を進める予定である。

### 3. 医療経済学的検討

医療経済効率性の検討においては、21 遺伝子シグナチャーの費用効果分析、同遺伝子シグナチャーの導入が医療費に及ぼす影響に関する分析、ならびに乳癌高リスク者におけるホルモン療法、tamoxifen, raloxifene、内服による化学予防の費用効果分析に関する研究を行った。21 遺伝子シグナチャーは高価であるが、臨床への導入は費用対効果に優れることが明らかとなった。また、この導入が医療費に及ぼす影響は抗 HER2 療法の術後補助療法における影響と比較すると医療費増は小さく、さらに、検査費が3分の1程度になれば、医療費減につながる可能性が示唆された。Tamoxifen 及び raloxifene の内服乳癌予防は、5年間の発症リスク5%以上の高リスク者では、費用対効果に優れることが明らかになり、これらの検討からは、バイオマーカーの臨床導入ががん医療の効率化につながる可能性が示唆されたと考えられた。

### D. 考察

後述の各分担研究報告に記す。

### E. 結論

後述の各分担研究報告に記す。

### F. 健康危険情報

報告すべき危険情報は特になし。

### G. 研究発表

#### [1]論文発表

1. Toi M. Long-term outcomes of aromatase inhibition for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):8-10.

2. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG).

Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival.

*Breast Cancer Res Treat.* 2007 Sep 19. [Epub ahead of print]

3. Suzuki E, Toi M. Improving the efficacy of trastuzumab in breast cancer. *Cancer Sci.* 2007 Jun;98(6):767-71. Epub 2007 Apr 12.

4. Olofsson MH, Ueno T, Pan Y, Xu R, Cai F, van der Kuip H, Muerdter TE, Sonnenberg M, Aulitzky WE, Schwarz S, Andersson E, Shoshan MC, Havelka AM, Toi M, Linder S. Cytokeratin-18 is a useful serum biomarker for early determination of response of

breast carcinomas to chemotherapy.

Clin Cancer Res. 2007 Jun  
1;13(11):3198-206.

5. Suzuki E, Niwa R, Saji S, Muta M, Hirose M, Iida S, Shiotsu Y, Satoh M, Shitara K, Kondo M, Toi M.

A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients.

Clin Cancer Res. 2007 Mar  
15;13(6):1875-82.

6. 戸井雅和、がん分子標的治療の最先端、医学のあゆみ（土曜特集）V224(1)2007.

7. 戸井雅和、バイオマーカー研究の現状と展開、がん分子標的治療 V5(4)2007.

8. 戸井雅和、HER family をターゲットとした分子標的治療、がん分子標的治療 V5(1)2007.

9. 戸井雅和、乳癌のホルモン療法—最新動向、医学のあゆみ V221(2)133、2007

10. 上野貴之、戸井雅和：分子プロファイリングに関する進歩、「Breast and Endocrine Tumor」乳癌（原発性乳癌）癌と化学療法 34(13)2218-2223、Dec 2007.

11. 上野貴之、戸井雅和：バイオマーカーと乳癌治療、細胞工学 26(9)：1026-1030、2007.

12. 加藤大典、戸井雅和：2007年の乳癌術後補助化学療法、(がん診療の最前線)最新医学 62:1282-1292、2007.

## [2]学会発表

1. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, Wakamatsu T, Kanazaki M, Katsura K, Koehler M, Ellis C, Gagnon R, Allen K, Martin A-M, Sasaki Y, Takashima S, FGF 100642 Study Group. Biomarker Analyses in Japanese

Refractory Advanced Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib Monotherapy. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 15 Dec 2007. San Antonio.

2. Toi M, Multicenter Clinical Trials in Japan. Global Breast Cancer Conference 2007. Oct 2007. Seoul.

3. Toi M, Breast Cancer in Japan. 10th Nottingham International Breast Cancer Conference. 18 Sep 2007. UK.

4. Toi M, Targeted therapy of Breast Cancer with Biomarker - HER2/neu as an example. The Breast Cancer Society of Taiwan. 2-3 Aug 2007. Taiwan.

5. Toi M, Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2:HER2 dimerization in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer. 43th American Society of Clinical Oncology. June 1-5 2007. Chicago.

6. Toi M, Diagnosis and prevention of breast cancer by nipple aspiration fluid. The Lancet Asia Medical Forum 2007. 22 Apr 2007. Singapore.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

総合的研究協力者

五味 直哉

癌研有明病院放射線診断部

芝崎 太

東京都臨床医学総合研究所

増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター外科

杉本 昌弘

慶応義塾大学先端生命科学研究所

中島 みな子

(財)がん集学的治療研究財団

佐治 重衡

都立駒込病院外科

堀口 慎一郎

都立駒込病院病理科

廣瀬 真紀子

都立駒込病院外科

石黒 洋

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部・

外来化学療法部

杉江 知治

京都大学附属病院乳腺外科

上野 貴之

京都大学附属病院乳腺外科

山城 大泰

京都大学附属病院乳腺外科

高田 正泰

京都大学附属病院乳腺外科



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

原発性乳癌の術前後薬物療法の効果予測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

分担研究者 稲本 俊

(財) 田附興風会医学研究所北野病院乳腺外科部長

分担研究者 黒井 克昌

東京都立駒込病院臨床試験科外科部長

研究協力者 堀口慎一郎

東京都立駒込病院病理科

研究協力者 上野貴之

京都大学医学部附属病院乳腺外科助教

研究要旨

原発性乳癌患者の治療において術前薬物療法の重要性は年々増加している。本分担研究ではアンスラサイクリン、タキサンを用いた術前化学療法の効果に関連するバイオマーカーの検討を行った。ホルモン受容体、HER2、topoisomerase II を中心に免疫組織学的、分子組織学的検討を行い、これらの因子の組み合わせにより、病理学的抗腫瘍効果の予測性が著しく高くなることを明らかにした。また、ホルモン受容体陽性の原発性乳癌を対象に、21 遺伝子シグナチャーの術前化学療法の効果予測性、ホルモン療法の効果予測性に関する意義を検討した。

A. 研究目的

アンスラサイクリン、タキサンを併用した術前化学療法の効果予測におけるホルモン受容体、HER2、topoisomerase II 等の効果予測因子としての臨床的な意義を検討することを目的とした。

Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group (EBCTCG) の統合解析も指摘するように原発性乳癌に対する化学療法の効果はホルモン受容体発現の多寡によって異なる。また、最近の探索的

研究が指摘するように HER2 発現量も化学療法の効果に影響を与える可能性がある。そこで、術前化学療法の際のエストロゲン受容体と HER2 発現の病理組織学的効果の予測因子としての意義を検討した。また、HER2 発現はアンスラサイクリンの標的分子でのひとつである topoisomerase II 遺伝子増幅を伴う。従って、topoisomerase II 遺伝子発現検索も意義があると考えられる。

## B. 対象と方法

アンスラサイクリン、タキサンを含む術前化学療法が施行された原発性乳癌手術症例を対象にした。ホルモン受容体発現の検索は免疫組織学的に、HER2、topoisomerase II 発現は FISH 法を用いて行った。

病理組織学的効果と各因子の発現の有無の関連性を統計的に検討した。

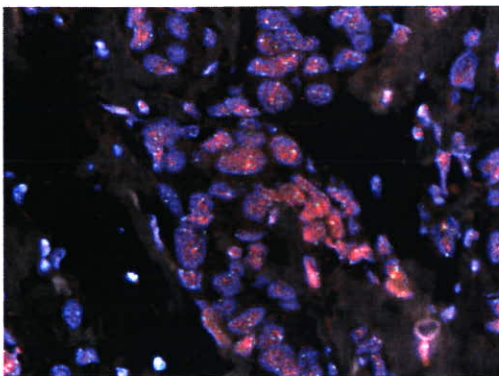
21 遺伝子シグナチャー解析を術前薬物療法の対象となりうる症例で行った。さらに、術後ホルモン療法を行ったホルモン受容体陽性乳癌症例を対象にして、21 遺伝子シグナチャーの予後予測因子としての意義を検討する研究計画をつくり、サンプル集積を行った。

## C. 結果

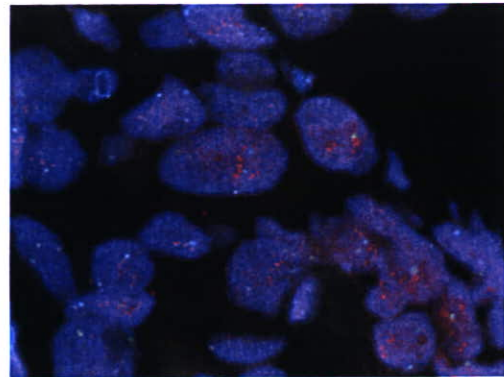
FEC(5FU, epirubicin, cyclophosphamide) → docetaxel 療法を施行時の病理組織学的完全寛解あるいはそれに近い効果は全体の約 25%の症例において認められた。それを

ホルモン受容体、HER2 別にみると、+/-, +/+と-/-, -/+それぞれにおいて、13%, 33-35%, 60%超と違いが認められた。これらふたつの組み合わせで病理組織学的効果のより詳細な効果予測が可能と考えられた。

Topoisomerase II の発現は下図のように、CEP17 に対する遺伝子増幅が 2 倍以上亢進を陽性と判定すると、陽性率は 13%、HER2 発現と有意の正の相関を認めた。



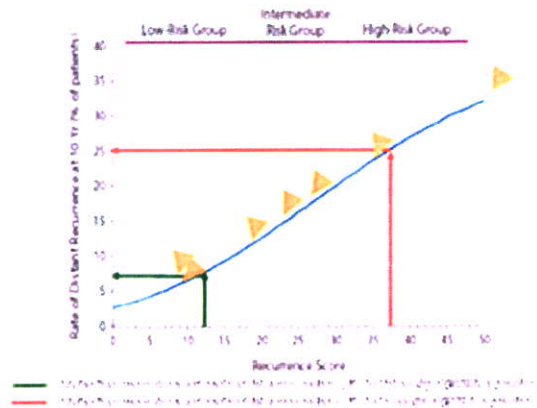
(Topoisomerase II の発現)



(コントロール)

Topoisomerase II の発現単独でも病理学的抗腫瘍効果の有意の予測性を示したが、HER2 と組み合わせることで、より強い効果予測性を示した。

21 遺伝子シグナチャーの実際の測定例を下に示す。Recurrence score (RS) は多彩な値を示した。病理組織学的悪性度、核分裂と相関する傾向が認められた。すでに治療を終了した症例を対象にして、術後ホルモン療法の効果と 21 遺伝子シグナチャーの RS との関連性を検討する検証的試験を立案し、サンプルを集積した。



## D 考察

術前化学療法は乳房温存手術の割合の増加、腫瘍特性の把握と個別化治療、新しい治療方法の探索等において重要性が増している。従って、その効果予測は重要な意味をもつ。本研究でも、ホルモン受容体、HER2 発現を組み合わせることでより正確な効果予測が可能になることが示された。この結果は、多施設共同臨床試験症例サンプルを用いた再現性の高いもので、実地臨床に応用可能と考えられる。

Topoisomerase II の検索によるアンストラサイクリンの効果予測は以前より検討されてきたが、手法的に未成熟であった。今回はほぼ確立された手法を用いており、信頼性は高いと考えられる。アンストラサイクリンを含む術前治療の病理組織学的効果予測に有用であり、HER2 との組み合わせによってより正確な効果予測ができる可能性も示唆された。今後、さらに検証的な研究を遂行する必要があるが、極めて有望である。

これらの抗癌剤は強い毒性を有するもので、個別に投与の適応や投与量を考案できれば、そのインパクトは単に効果予測だけでなく、毒性の回避の面からも極めて大きい。

21 遺伝子シグナチャーの測定は通常の病理組織切片を用いて行うことが可能であった。検討症例数は少ないものの、以前より指摘されている病理組織学的所見との相関性も示唆された。従って、わが国の一般臨床で用いられている組織材料の取り扱い下で、解析が可能と考えられた。ホルモン療法の既治療例を用いた後ろ向き試験を立案し、サンプル集積を行ったので、予後に関するホルモン療法の効果と 21 遺伝子シグナチャーとの関連性を今後行う予定である。

## E 結論

ホルモン受容体、HER2 発現を組み合わせることで、アンストラサイクリン、タキサンを含む術前化学療法により正確な効果予測が可能になると考えられた。さらに、Topoisomerase II の検索によるアンストラサイクリンの効果予測の有用性が示唆された。21 遺伝子シグナチャーは一般臨床における病理組織サンプルでアッセイ可能であり、今後、予後予測あるいは治療効果の予測について有用性が検証できれば実地臨床でも応用可能と考えられた。

## F その他

研究発表

知的財産権の出願・登録なし

## 文献

1. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG). Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Sep 19; [Epub ahead of print]

## 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解析し、腫瘍縮小効果と長期予後改善効果の予測を目指した分子マーカーを同定する。

## 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などを解析する。

RNAlater処理後凍結組織を用いてミトコンドリアDNA量やmiRNAなどを解析する。

未処理凍結組織を用いて細胞内ATP量、リン酸化プロテオミクスを解析する。

血清を用いて細胞死に関するマーカー、血管新生に関するマーカーなどの解析を行う。

## (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37施設が研究参加し、116症例が登録され、2008年12月末で症例集積を終

了した。JFMC34-0601の付随研究である本研究には15施設から74症例が登録された。2008年1月18日現在、74症例のうち術前治療中止は6例であるが、PDによる中止1例、有害事象による中止1例、患者の都合による中止4例である。

#### D. 考察

JFMC34-0601は症例集積期間1年で110症例を集積する予定であったが、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出遅れ、1年10か月の集積期間で116症例を集積し、付随研究に74症例（付随研究同意取得率63.8%）集積することができた。

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が貢献しているが、的確な検体採取や保管のためには看護師や臨床検査技師などの協力が不可欠であり、今後更なる臨床試験サポート体制の整備が求められる。

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 of 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実施した。

科学性および倫理性を十分に配慮しながら、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

## 原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化

分担研究者 富田 勝 慶應義塾大学環境情報学部 教授

分担研究者 内藤 泰宏 慶應義塾大学環境情報学部 准教授

研究協力者 高田 正泰 京都大学医学部付属病院 乳腺外科 医員

研究協力者 杉本 昌弘 慶應義塾大学先端生命科学研究所 助教

### 研究要旨

乳癌の診断・治療における集学的治療法は、治療成績の向上が認められるが、選択肢の増大によって意思決定の複雑化が伴う。一方、治療の標準化は過剰医療を起こしやすく、医療経済的にも非効率であるため、個別化治療を内包する診療アルゴリズムの定式化を開発する必要がある。本グループでは、客観的な指標に基づく意思決定の定量的定式化を行ってきた。本年度は、原発性乳癌の術前療法に焦点を絞り、治療方針決定に大きな影響を及ぼすリンパ節転移の予測、ならびに術前化学療法の効果予測の数理モデル開発を都立駒込病院での実データを基に行った。また、また、術前化学療法・手術先行の意思決定を再現する数理モデルも構築し、影響因子の定量的な解析を行った。

### A. 研究目的

#### A-1. 集学的治療における意思決定定式化の必要性

原発性乳癌の治療は、手術療法・薬物療法・放射線療法による集学的医療が主体であり、各治療法の進歩に伴い治療法選択の複雑性が増している。また、ER、PgRなどのホルモン受容体およびHER2/neuタンパクの発現状況などのバイオマーカーに加え、近年ではOncotypeDXなどの遺伝子検査の導入による個別化が進んでいる。このように集学化・個別化が進むにつれ、臨床の現場ではしばしば治療選択あるいは予後予測

に関して難しい判断を迫られる場面がある。

原発性乳癌、特に浸潤癌の場合には、腋窩リンパ節転移の有無は重要な予後因子の一つである。また、化学療法の選択においても重要な因子となり、治療法選択にも大きな影響を及ぼす。したがって、リンパ節転移の有無を正確に判断することは非常に重要である。現状では、臨床的に腋窩リンパ節転移なしと診断した場合でも、最終的には組織学的な判断が求められる。近年では、センチネルリンパ節生検の導入により、腋窩リンパ節郭清を省略可能となったものの、侵襲を加えることなくリンパ節転移の

有無を確認することはできない。また、センチネルリンパ節生検にて転移陽性と判定された場合には、手術が二期的になる可能性があり、患者へのストレスならびに医療経済的な問題が存在する。腋窩リンパ節転移の有無を、より高い正診率で予測可能となれば、センチネルリンパ節生検の適応を合理的に決定し、不要なセンチネルリンパ節生検の実施を大幅に削減することも期待される。

術前化学療法は、原発性乳癌に対する標準治療の一つとして定着している。その奏功率は60-80%ほどであり、全例に有効というわけではない。ER, PgR, HER2/neu あるいはその他のバイオマーカーを用いた治療効果予測が行われているが、確立された方法はまだ存在しない。現状では、治療に対する反応性をみながら治療を組み立てていく方法が取られている。治療開始前の情報から、術前化学療法に対する反応性が予測可能であれば、適応の決定・治療レジメンの検討・経過観察の頻度や方法などについて

の大きな利益をもたらすと考えられる。

こうした背景から、われわれは、東京都立駒込病院で治療を施行された原発性乳癌症例を用いて、手術あるいは薬物療法などの治療開始前に得られる情報から、腋窩リンパ節転移の有無を予測するモデル、および術前化学療法による腫瘍縮小率を予測するモデルを作成した。これらは術前療法の診療の組み立てにおいて大きな意思決定のポイントとなるため(図1)、これらの予測が高い精度でできれば、高い貢献度があると期待される。また、術前化学療法・手術先行の意思決定を再現する数理モデルも構築し、影響因子の定量的な解析を行い、術前化学療法に関する意思決定からその影響因子の解析を行った。

## B. 研究方法

### B-1. データベースの構築

本研究で使用するデータは、2006年度から継続して収集を行ってきた。収集の方針として、1) 初発乳癌である、2) 転移性

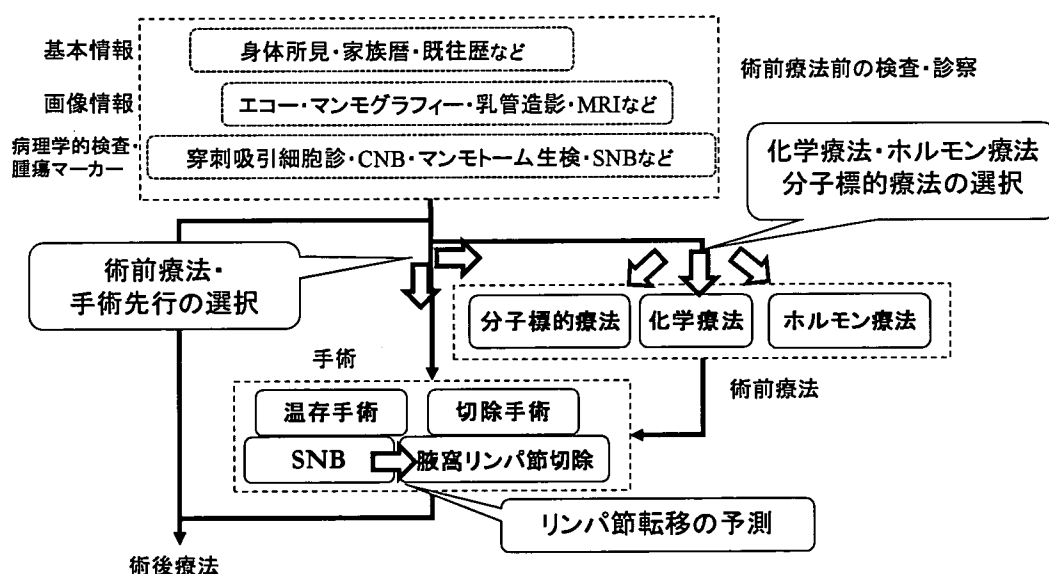


図1 原発性乳癌の術前療法を中心とした診療のフロー

ではない、3)組織学的に診断されている、の3つの条件を満たすものを選択した。

例えば重回帰分析のような独立変数群から従属変数を線形な関係で予測する方法では、症例数と独立変数+1以上が必要となる。人工知能を使ったデータマイニングではデータ間の非線形な関係等も考慮するため、患者ごとに得られる情報(変数)に比べて、少なくとも同等数以上の症例数(多ければ多いほどより真の解を得られる可能性が高まる)を必要とする。また、今回のようなレトロスペクティブなデータの収集では、データの欠損が起きるために、機械学習のためにはより多くの症例数が必要となる。そもそも、乳癌の集学的治療においては、浸襲性の低いものから順に必要な最小限の検査を行い、意志決定に必要な情報が得られた時点で次の治療などに移行するため、全患者に同じ検査が行われることは期待しにくい。実際にも、マンモトーム生検や術前センチネルリンパ節生検のような浸襲性の高い検査ほどデータ欠損値が起りやすい傾向にある。このため、1)と2)の制約によって対象を絞り、症例数を多くするという方針をとった。また、治療効果の予測などの数理モデルを構築した後、従来主要な影響因子だと考えられている変数との比較を行うため、3)の制約も取り入れた。

また、2006年度のデータ収集開始時から方針として、3)駒込病院・乳腺外科にて可及的新規の(2006年に近く)、診断方法や治療方針に大きな変更のない期間に限定して収集を行う、4)純粋に医師の意思決定を定式化することを目的とするため、患者が医師の提案を受け容れなかったために、

最終的に医師の意思決定に即さない治療方針が採用されたような症例は除外する、ということも行ってきた。

現在収集できた症例数は手術先行 182 例、術前化学療法 82 例、術前ホルモン療法 4 例である。これらのうち、それぞれ数理モデル構築の対象ごとに必要な症例数を抜き出し学習データとした。

## C. 研究結果

### C-1. 術前化学療法縮小率の予測

#### C-1-1. 既存の研究例とその問題点

乳癌の補助療法の効果予測の代表的な研究例として、Adjuvant online[1, 2]とNeoAdjuvant Online[3, 4]がある。Adjuvant onlineは術後化学療法、術後ホルモン療法によって10年後生存率を計算し、webブラウザ上に表示する(インターネットを通じて利用できる)というものである。利用者が画面から、年齢、閉経状態、ER、腫瘍サイズ、リンパ節の転移数などの症状と、施行する化学療法を選択すると、それぞれの影響要因から生存率を計算するという、ベイズ推定と同等の計算を行う。NeoAdjuvant onlineは各補助療法、複数の臨床学的または病理学的因子から、Logistic回帰分析を基にして特定の病態または治療効果を予測し、視覚的に分かりやすく表現するNomogramをベースとした方法である。2005年に発表されたバージョン[3]ではアントラサイクリン系抗がん剤、またはアントラサイクリン系抗がん剤とタキソテル併用時におけるpCRとなる確率を予測している。また、術前化学療法を受けた患者のERや手術時の病理学的診断からMetastasis-Free Survival (MFS)を計算す



る Nomogram も開発している。一方、2006年に発表されたもの[4]では、術前化学療法においてアントラサイクリン系抗がん剤 (FAC) とタキソテール併用時(4×3 weekly または 12×12 weekly) と非併用時において、腫瘍の最大径が 3cm 以下になる確率を計算する Nomogram と乳房温存治療が行われる確率を計算する Nomogram も開発している。

Nomogram は特定の 2 値の出力 (出力変数) に関与しうる関係変数 (入力変数) から出力のとりうる値を確率と併に計算する手法であるが、入力変数間に高い相関のある多重共線性を避けるために、数少ない変数しか用いることができない。また、これまで Nomogram の入力変数は、統計的な解析と合わせて、専門医によって出力変数への影響がある程度予め予測できるものを加えるという方法がとられてきた。しかし、このようなアプローチでは、本来影響がある素因子を具体的に特定できるわけではなく、Nomogram を使わなくともあらかじめ予測可能な結果しか得られない可能性もある。情報学的な視点からすれば、本来入手可能なすべての情報を一元的に扱い、複数の因子を同時に考慮して、対象とする変数を予測できる最適な組み合わせを探し出すアプローチが一般的である。また、病理学的な変数だけでなく、マンモグラフィー・超音波などの画像所見や、家族歴などの様々な情報を予測モデルの入力因子として考慮することによって、従来知られていなかった新たな影響因子、あるいは予測ルールが発見される可能性が期待できる。

また、Nomogram の出力に術前化学療法によって腫瘍が 3cm 以下になる確率を出す

という閾値は、乳房保存治療を行うか否かの境界線となる値である[4]。しかし、現在の病態に対してどの程度まで腫瘍が小さくなるかを直接予測できたほうが、より治療効果を定量的に予測することができる。その結果として、将来、術前化学療法を個人の病態に最適化させるテーラーメイド化を考慮した場合、個人の病態に合わせて必要最小限の投与量を決定するといった、より柔軟で定量的な治療ガイドラインを設計する有益なツールになり得ると考えられる。

そこで、ここでは原発性乳癌に対する術前化学療法の効果として、腫瘍の縮小率を定量的に予測する数理モデルを開発することを目的とした。都立駒込病院にてアンストラサイクリン系(FEC) 4クールに続きドセタキセル(DOC) 4クールを投与された患者に対し、術前化学療法を実施するまでに入手できる患者の情報から、術前化学療法による腫瘍のサイズの縮小率を予測しうる因子を探し出し、予測する数理モデルの開発を行った。

#### C-1-2. 学習に用いるデータ

術前化学療法後の腫瘍サイズを直接予測するモデルを構築するとすれば、実施する前までに入手できる情報を入力変数として、術前化学療法後に計測した腫瘍のサイズを出力変数として数理モデルを構築することになる。しかし治療法の効果があるかどうかはむしろ初期状態からの変化量に着目すべきであるため、出力変数として扱う値は、術前化学療法前後で計測した腫瘍の最大径の比率 (=縮小率) を用いた。

数理モデルの学習のために収集したデータのうち 69 人の患者が該当する化学療法

表 1 腫瘍縮小率予測に用いた変数

大項目	小項目	グレード化	欠損数
基本情報			
年齢		線形 (31-71 Median 55)	0
BMI		線形 (17.6-35.8 Mean 23.2 SD.3.53)	0
閉経状態		閉経前:1(27) 閉経後:0(38)	0
家族歴		①3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(11) それ以外の乳癌家族歴:0.75(0) 卵巣癌家族歴:0.5(32) その他:0.25(0) なし:0(21)	2
既往歴		高血圧/糖尿病/高脂血症/心疾患/肺疾患/肝機能障害/腎機能障害:1(11) 他の既往歴:0.5(21) 無:0(21)	2
身体所見			
多発		あり:1(10) なし:0(52)	4
乳頭腫瘍間距離		線形(cm) (0-7 Mean 1.56 SD.1.70)	2
腫瘍	最大径	線形(cm) (1.1-8.0 Mean 3.4 SD.1.23)	0
	形状	不整:1(52) やや不整:0.75(8) 卵円形:0.5(3) 硬結のみ:0.25(0) なし:0(0)	5
	硬度	硬:1 弾性硬:0.75 弾性軟:0.5 軟:0.25 なし:0	5
	表面	不整:1 やや不整:0.5 平滑:0.25 なし:0	5
皮膚所見	delle/dimp	delle:1(8) dimp:0.5(6) なし:0(48)	5
	乳頭牽引	あり:1(13) なし:0(52)	1
	皮膚発赤	あり:1(1) なし:0(64)	1
	皮膚浮腫	あり:1(1) なし:0(64)	1
リンパ節	部位	同側腋窩:1(34) なし:0(28)	4
	数	線形 (0-2 Mean 0.59 SD.0.59)	3
	最大径	線形(cm) (0.7-5.0 Mean 1.4 SD.0.95)	5
	硬度	硬:1(4) 弾性硬:0.75(21) 弾性軟:0.5(1) 軟:0.25(5) なし:0(28)	7
乳頭分泌	部位	単乳性:1(1) 多孔性:0.5(0) なし:0(61)	4
	性状	血性:1(2) 茶褐色:0.75(0) 淡褐色:0.5(0) 無色:0.25(1) なし:0(61)	2
マンモグラフィー			
腫瘍	背景乳腺の評価	高濃度:1(10) 不均一高濃度:0.67(25) 乳腺散在:0.33(30) 脂肪性:0(1)	0
	中心濃度	高濃度:1(45) 等濃度:0.75(3) 低濃度:0.5(0) FAD:0.25(8) 腫瘍なし:0(12)	28
	辺縁	スピキュラ:1(20) 微細鋸歯状:0.8(0) 明瞭平滑:0.4(0) FAD:0.2(6) なし:0(12)	7
石灰化	数	線形(0-2 Mean 0.85 SD.0.51)	0
	腫瘍を超える:1(0) 腫瘍内:0.75(10) 石灰化なし:0.5(31) FAD:0.25(8) 石灰化なし:0(12)	7	
	形状	多角形/線状分枝状:1(7) 淡く不明瞭:0.75(14) 微細円形:0.5(1) 典型的な良性:0.25(4) 石灰化なし:0(40)	0
	分布	乳頭にはおおよばない-1cm以上:1(25) 乳頭にはおおよばない-1cm以下:0(0) 石灰化なし:0(0)	40
その他	背景濃度の上昇	あり:1(17) なし:0.5(9) 石灰化なし:0(40)	0
	構築の乱れ	あり:1(18) なし:0(50)	0
	皮膚の異常	あり:1(2) なし:0(64)	0
腋窩リンパ節	数	線形(0-3 Mean 0.38 SD.0.85)	3
	部位	両側性:1(1) 片側性:0.5(12) 腋窩リンパ節なし:0(50)	3
	中心濃度	高濃度:1(9) 低濃度:0.5(4) 腋窩リンパ節なし:0(50)	3
	石灰化	あり:1(0) 石灰化なし:0.5(13) 腋窩リンパ節なし:0(50)	3
超音波			
腫瘍	数	線形(0-3 Mean 1.3 SD.0.65)	1
	最大系	線形(cm)(1.1-7.6 Mean 2.65 SD.1.11)	1
	系比率	線形(0.16-1.08 Mean 0.69 SD.0.20)	1
	形状	不整形:1 多角形:0.75 分葉形:0.5 円形/楕円形:0.25 なし:0	0
	境界	不明瞭:1(62) 明瞭:0(4)	0
	halo	あり:1(10) なし:0.5(56) 腫瘍なし:0(0)	0
	内部エコー-2	不均一:1(58) 均一:0.5(7) なし:0(0)	0
	後方エコー	増強:1(7) 不変:0.67(45) 減弱:0.33(14) なし:0(0)	0
	微細石灰化の付随	あり:1(18) なし:0.5(47) 腫瘍なし:0(0)	0
	前方境界線の断裂	あり:1(58) なし:0.5(7) 腫瘍なし:0(0)	1
	乳管内進展	あり:1(15) なし:0.5(50) 腫瘍なし:0(0)	1
	胸筋浸潤	あり:1(5) なし:0.5(60) 腫瘍なし:0(0)	1
腫瘍非形成性病変	有無	あり:1(1) なし:0.5(62) 腫瘍なし:0(0)	3
腋窩リンパ節	数	線形(0-3 Mean 1.21 SD.1.20)	4
	大きさ	線形(cm)(0.5-2.5 Mean 1.40 SD.0.53)	4
	リンパ門	あり:1 なし:0.5 腋窩リンパ節なし:0	4
	リンパ節癒合	あり:1 なし:0.5 腋窩リンパ節なし:0	4
	リンパ節転移所見	あり:1 なし:0.5 腋窩リンパ節なし:0	4
病理学的検査			
穿刺吸引細胞診		positive:1(43) suspicious:0.67(3) insufficient:0.33(3) negative:0(0)	17
組織型		invasive ductal ca.:1(59) invasive lobular ca./その他の特殊型:0.75(2) mucinous ca./medullary ca.:0.5(1) LCIS/DCIS:0.25(0) benign(0)	4
病理所見	ER	+ :1(45), ±:0.5(3), -:0(14)	4
	PgR	+ :1(25), ±:0.5(7), -:0(30)	4
	Her	3+/2+かつFISH+:1(10), 2+かつFISH-/1+:-0(51)	5
	Nuclear grade	3:1(18) 2:0.5(12) 1:0(27)	8
術前センチネルリンパ節生検		+ :1(12) -:0(13)	41
T		T3:1(6) T2:0.5(54) T1:0(5)	1
N		N1:0.5(37) N0:0(28)	1
術前化学療法後			
FEC後	US腫瘍最大径(cm)	4-58(19.3 SD.9.74)	0
DOC後	US腫瘍最大径(cm)	4-53(16.4 SD.9.76)	0

を受けていた。このうち、3名は予測されるべき化学療法前後の腫瘍のサイズが欠損している理由で除外した。残り対象とする66症例の変数を表1に示す。各変数のグレード化の方法、各変数の各グレードの症例数(括弧内の数値)、及び欠損値の数を示す。

66名すべてにおいて同じ値をとる変数は除去した。また、乳管造影、MRIに関しては、データがそろっていない症例数が少ないため対象から外した。

画像所見ではマンモグラフィーの腫瘍辺縁と石灰化の分布、病理学的検査では術前セ

ンチネルリンパ節生検の欠損値が多い。これら以外は欠損値 7 以下の組み合わせになった。

本データベースの各データは、従来 Nomogram で使用されていたような病理学的な変数だけでなく、電子カルテ上に記録のある多くの変数を考慮するために、数多くの欠損値を持つ可能性がある。欠損値は、完全にランダムに値が欠損する Missing Completely At Random(MCAR)、欠損値は他のデータに依存するが欠損値そのものには依存しない Missing At Random(MAR)、欠損値は欠損値自身に依存する Nonignorable Missing の 3 パターンに分類される。このような欠損値の扱いとして、1)欠損値を持つ患者データを除去する方法、2)欠損値を平均値や EM アルゴリズムで推定した単一の値を代入する方法、3)欠損値の変数がとりうる値全てを代入する方法、4)欠損値を特別な変数として扱うなどがある。本研究のデータは本研究用に集めた完全セットではため欠損値の比率が高く、1)の方法を用いると患者データ数が激減する。また、扱う変数によって MCAR/MAR / Nonignorable Missing の分類が明確なものもあるが、明確な分類が難しい場合がある。例えば治療前リンパ節生検の結果は、確認の必要がある場合のみ検査が実施されているため、治療前リンパ節生検の実施を決定する前までの変数に依存する MAR である。また画像所見の詳細な変数も、カテゴリーを決定するために明らかなファクターがあるために、詳細な変数は欠損値になる MAR である。しかし、家族歴のような変数は予め質問の内容を構造化しておかなければ、ヒアリングのレベル

にばらつきがあるなど MCAR の場合もある。そこで、本研究ではデータベースの項目を減らしても欠損値を少なくするため、欠損値で明らかに依存関係にあるものは、依存元の変数は依存先の値で補間する処理を行った。例えば腫瘍の形状や表面に関する変数が欠損しているものは、新たに「なし」という状態を設け、依存先である腫瘍の存在の変数が「なし」であれば、「なし」を補間することを行った。上記以外は依存関係を欠損値として 1 つの変数で表した。

### C-1-3. 数理モデルの構築方法

数理モデルの構築は、最初に予測する変数の組み合わせを選択し、次に選択された変数で数理モデルを構築する。変数の選択方法は、数理モデルに依存する。例えば数理モデルに Support Vector Machine(SVM)を用いる場合、多重共線性の影響が少ないために変数選択を行う必要もなく、全変数をそのまま使用してモデルを作成することができる。しかし作成したモデルは、それぞれの変数の情報から、各症例がクラス分類または出力変数に回帰した平面への距離で評価するため、各変数の解釈が難しい。むしろ全変数を用いてモデルを作成し、順に変数を除去してモデルの精度の変化を計測し、各変数の重要度をランキングするために使われる。

本研究では、変数の関係を見るために、重回帰分析を用いる。独立変数（入力変数）と従属変数（予測される変数）に線形性が仮定できる場合にしか使えないが最初に本モデルを用い変数間の関係を見る。

従来、重回帰分析で独立変数を選ぶ場合、Step-wise 法を用いるが、欠損値がある症例

では本手法が適応できない。前述のとおり欠損値の補完方法がそれぞれの変数で適切なものを選ぶ客観的な指標がないため、ここでは欠損値を補完せずに別値として扱い、お互いに独立でかつ予測変数を識別できる最小の組み合わせを探するため、Correlation-based Feature Selection (CFS)[5]を用いて評価指標とし、大域的最適化の手法である遺伝的アルゴリズム(GA)[6]を用いた。GAは生物の進化を真似て、繰り返し評価値が最もよくなる変数の組み合わせを探す計算アルゴリズムであり、以下の手順に従う。1)変数を遺伝子上にコードし、乱数で初期化する。2)各遺伝子から評価値を計算する。3)評価値にあわせて、選択と淘汰を行う。4)ランダムに遺伝子の一部を入れ替える交叉を行う。5)ランダムに遺伝子の一部を変化させる突然変異を行う。6)2)から5)を一定の回数繰り返し、評価値が最もよくなる変数値の組み合わせを探す。本実験では、GAの学習パラメータは、5000世代、200遺伝子、交叉率0.6、突然変異率0.033として1試行を行う。本手法は乱数を使うため、乱数の種に依存した結果を得ないよう乱数の種を変えながら100回の試行を行い、乱数によらずに選択される変数の絞り込みを行った。これらの解析はバイオインフォマティクス分野においてよく使用されるデータマイニングソフト Weka[7, 8]を用いて行った。

#### C-1-4. 数理モデルの構築結果

CFSとGAの組み合わせによって、選択された変数は、BMI、家族歴、乳頭腫瘍間距離、腫瘍最大径(身体所見)、delle。または

dimpling、皮膚発赤、皮膚浮腫、微細石灰化の付随(エコー)、リンパ門の有無(エコー)、組織型、ERであった。腫瘍最大径、皮膚発赤、皮膚浮腫を除く全ての変数は100試行中100回選択されている。腫瘍最大径も90回選択されているが、皮膚発赤と皮膚浮腫はそれぞれ2回と8回と極めて少ない。これら2変数はGAの最適化が十分ではない状態で終了したために残った可能性が高い。実際、選択された変数間の相関係数を調べると、皮膚発赤と皮膚浮腫が完全に一致するために1、これに次いで大きいものは皮膚発赤または皮膚浮腫と腫瘍最大径の間で0.46であった。つまり、皮膚発赤と皮膚浮腫をどちらか1つ含めば全てお互いの変数の相関が低い組み合わせが選ばれていることになる。

これらの変数群からいくつかの変数を取り出し、取り出した変数については欠損値もつ症例を外し、重回帰分析のモデルの作成を試みた。図2に腫瘍縮小率の実測値(X軸)と予測値(Y軸)を示す。実測値と予測値の間の相関係数は0.801であった。データの偏りによる影響を軽減するために、全症例から約90%をランダムに抜き出し、重回帰分析のモデルを100個作り、出力値を平均すると、相関係数は0.753となり、どちらも比較的高い相関係数が得られている。

また、表2にそれぞれの変数と係数を示す。P値に着目すると、BMIのみ0.056であるが、他は0.05を全て下回っている。係数がプラスのものがいわゆる効きにくい変数で、マイナスが効きやすくなる変数である。腫瘍最大径、組織型、家族歴、delle/dimplingが効きにくいものの要素である。一方、BMI、