

200823006A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略（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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸井 雅和

平成21（2009）年4月

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 戸井雅和

平成21年（2009）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おける患者情報のデータベース化とその収集に関する研究	-----	8
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 2 4 週間術前治療の有用性の検討に関する研究	-----	13
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	-----	15
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	-----	31
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	-----	42
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	-----	51
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	-----	61
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	-----	72
近藤 正英		
乳癌腋窩治療に関するコンセンサス形成に関する研究	-----	79
増田 慎三		
III 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	90
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)
総括研究報告書

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 京都大学医学部附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。
意思決定過程の定式化については、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。さらに、治療方針決定に関わる腋窩リン
パ節転移の有無、術前化学療法の効果予測などについても予測モデルを開発し、高い予測精
度と汎化能力を示した。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、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おいては臨床の有用性が示唆された。医療経済効率性の検討におい
ては、G-CSF 予防的投与による化学療法レジメンの高度化、乳癌高リスク者に対するホルモ
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。これらの成果を踏まえた、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た。

研究分担者

・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 病理病態学講座・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
がん・感染症センター都立駒込病院
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

・増田 慎三

独立行政法人 国立病院機構

大阪医療センター 外科

・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診療法の中にどのように組み込んでいく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、それらの特性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するバイオマーカーの探索的研究を行った。ホルモン療法については、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ての臨床的研究、術前ホルモン療法施行例の血液材料を用いたホルモン療法応答性に関するプロテオミクス研究、定量的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。抗HER2療法に関しては、リン酸化プロテオミクスにより細胞内シグナルネットワー

クへの作用を評価する研究を行った。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研究、腫瘍進展・血管新生の検出を目的とした血管新生の negative feedback regulator である vasohibin-1 の臨床病理学的意義に関する探索的研究も行った。

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、治療方針決定に大きな影響を及ぼす、腋窩リンパ節転移の予測、術前化学療法時の効果予測などに関する数理モデルの開発並びに検討を行った。SVM-FS(サポートベクターマシーン)による変数選択の後に決定木(ADTree)により予測モデルを作成し、影響因子の定式化・可視化を行った。

医療経済効率性の検討においては、G-CSF 予防的投与による化学療法レジメンの高度化、乳癌高リスク者に対する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

ホルモン療法の効果予測に関して、乳癌培養細胞株を用いてエストロゲン応答遺伝子を抽出し、臨床検体にてホルモン療法の反応性予測や乳癌の予後予測に有用な遺伝子を絞り込んだ。そのうちの代表例として HDAC6, IGFBP4, EGR3 などの遺伝子に関する臨床検体での解析を行い、乳癌の予後、特に Tamoxifen 治療群の予後と相関することを示した。さらに、これら候補遺

伝子を搭載した 3 次元型マイクロアレイ解析用チップを作成し、臨床検体で有用性を検討した。本年度はさらに、臨床への導入が容易なパラフィン包埋標品を対象に、候補遺伝子の発現を定量的 RT-PCR 法で解析する方法を確立。また、ERE-GFP レポーター遺伝子を用いて臨床検体の ER 活性を解析する手法の開発研究も行った。

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、ホルモン療法効果予測・効果モニタリングに関する候補蛋白の抽出を行った。本年度は候補蛋白の精製・同定に関する研究を行った。その結果、バイオマーカーとして、13 の候補蛋白が選択され、現在抗体を使用した同定作業を進めている。

細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究においては、酸化金属を用いたリン酸化ペプチドの特異的濃縮法 (HAMMOCC 法) とナノ LC-MS 法を組み合わせたリン酸化プロテオミクスプラットフォームを確立した。さらに本年度は、定量的リン酸化プロテオミクスを行うために安定同位体標識する従来の SILAC 法を改良し、非透析血清中での培養を可能にした二重標識 SILAC 法を開発。より本来の細胞の状態に近い通常血清を用いた条件での評価が可能となり、これを乳癌のシグナル伝達ネットワークダイナミクスへ応用した。その結果、820 種のリン酸化タンパク質および 1674 種のリン酸化サイトのダイナミクスを測定することが可能であった。さらに、estradiol 依存性経路と EGFR シグナル経路、インスリン様受容体 I シグナル経路との既知のクロストーク

のみならず、今回新たに Wnt/ β -catenin signaling や progesterone 受容体 signaling とのクロストークも確認された。また、lapatinib 等、分子標的治療薬のシグナルネットワークへの作用を評価することも可能であった。

非浸潤性乳癌のバイオマーカーとして臨床応用可能な血清蛋白質を探索する研究においては、非浸潤癌と診断された患者の血液材料を用いてプロテオミクス研究を行った。本年度はバイオマーカー候補蛋白の精製・同定に関する研究を行った。その結果、バイオマーカーの候補蛋白として、7つの蛋白が選択され、現在抗体を使用した同定作業を進めている。

また、血管新生・腫瘍進展のマーカーとしての vasohibin-1 の意義に関する研究においては、手術検体を用いて vasohibin-1 の発現状況を解析した。その結果、vasohibin-1 発現の乳癌腫瘍浸潤や急性炎症との関連が見いだされ、vasohibin-1 が血管新生の指標となりうること、さらに予後予測因子としての可能性も示唆された。

2. 機械学習を用いた意思決定の定式化に関する研究

本年度は、これまでに開発してきた予測モデルを改良し、より高い予測精度と汎用性を持つように、モデルの学習方法の改良を行った。SVM-FS(サポートベクターマシン)による変数選択の後に決定木(ADTree)により予測モデルを構築する方法を開発した。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くかわる腋窩リンパ節転移の有無、術前化学療法の

効果予測に関して、この手法を用いて数理モデルを作成し、学習データ収集施設とは別施設のデータを用いた評価試験もを行い、高い予測精度と汎化能力を示した。更に静脈侵襲やリンパ管侵襲なども同様の解析を行った。現在、より多くの症例での評価試験を進めており、今後は前向き試験での検討も予定している。また、アルゴリズムの効率的な更新や予測精度のさらなる向上を目指した、大規模データベースの構築とシステム化、およびユーザーフレンドリーなインターフェースの開発にも着手する。

3. 医療経済学的検討

医療経済効率性の検討においては、原発性乳癌の術後補助化学療法で予防的 G-CSF を使いつつ、いわゆる第三世代化学療法レジメンを施行することの費用対効果、医療財政に対する影響を分析した。また、乳癌高リスク者に対するホルモン療法、すなわち tamoxifen あるいは raloxifene 内服による化学予防の費用効果分析を行った。原発性乳癌の術後補助化学療法で予防的 G-CSF を使いつつ第三世代レジメンを施行することは、費用対効果に優れ、G-CSF の使い方を工夫すれば、費用節約的および医療財政支出節減的になる可能性があることを示した。前癌病変である異型過形成 (ADH) および非浸潤性小葉癌 (LCIS) 既往者にホルモン療法剤内服療法を推奨することは医療財政支出として社会的に受け入れられうることを示唆された。これらの結果は、より効率的な治療戦略の構築に貢献し得ると考えられる。

D. 考察

個別に研究事項については後述の各分担研究報告に記すが、新しいバイオマーカー探索については、既に幾つかのマーカーに関しては臨床導入可能なところまで進んでいる。遺伝子シグナチャー、分子病理学的マーカー等である。これらについては、今後どのように実地臨床に導入するかが重要である。均てん化の問題である。経済効率面での解析も同時に行ったので、至適な臨床対象、アルゴリズムへの導入方法もほぼ明らかになってきた。ただし、保険の適応は今後の重要な検討課題である。新規バイオマーカーについては、血清マーカーが候補の絞り込みを終了し、蛋白分子同定作業を行っている。既存のものとは異なる可能性が高く、今後その臨床的有用性が検証されれば、斬新なマーカーになる可能性がある。リン酸化プロテオミクス解析は極めて注目度の高い手法で、臨床応用が期待されているが、これまでの研究から方向性が見出された。今後、種々の治療法の効果のモニタリング、予測に発展が期待できる。バイオマーカーを導入した診療アルゴリズムは、乳癌の intrinsic phenotype を考慮しながら、luminal A/B type, basal type, HER2 type それぞれで開発を進めた。上述のように luminal A/B type, HER2 type でも世界的にも斬新なシステムを提案した。既に国際学会でも発表し高い評価をえた。意思決定過程の定式化は検討が進み、腋窩リンパ節転移に関しては一般の実地臨床に応用可能なユーザーフレンドリーインターフェイスの開発にまで到達した。前向きに、多数例で検証をする必要があるが、大きな進展と考えており、国際的にも斬新

で画期的なシステムになりうると考えている。術前薬物療法の効果予測システムについても進展が認められた。

E. 結論

個別の研究事項については、後述の各分担研究報告に記すが、原発性乳癌の診療に関して、1)新規バイオマーカーを開発した。2)新しい診療アルゴリズムを構築、発表した。3)バイオマーカー導入、新規予防、治療法の導入に関する医療経済学的解析を行い有用性の高い成果をえた。4)診療意思決定過程の定式化を行い、主要な項目に関してモデルを作成できた。5)わが国における原発性乳癌の診療実態を調査し、新規バイオマーカーの導入、新規診療アルゴリズムの導入、診療支援システムの導入のインパクトを推測した。

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

論文発表

1. Toi M. Long-term outcomes of aromatase inhibition for breast cancer. *Lancet Oncol*9(1)8-10.2008.
2. Noguchi S, Toi M. Molecular target therapy: basics and clinical application. *Breast Cancer*. 15(1)47-48.2008
3. 戸井雅和、佐谷秀行、笹野公伸. 細胞死. がん分子標的治療. 6(3)6-14.2008
4. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast

- cancer.20,443-447,2008.
5. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Toi M. Evaluation of neoadjuvant inhibition of aromatase activity and signal transduction in breast cancer. *Cancer Lett.* 262(2)232-238, 2008.
6. Ueno T, Elmberger G, Weaver TE, Toi M, Linder S. The aspartic protease napsin A suppresses tumor growth independent of its catalytic activity. *Lab Invest.* 88(3)256-263, 2008.
7. Ishiguro H, Kitano T, Yoshibayashi H, Toi M, Ueno T, Yasuda H, Yanagihara K, Garbo C.L, Fukushima M. Prolonged neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim. *Annals of Oncology.* 2008.19(5)1019-1020 2008
8. 西尾和人、戸井雅和、塩津行正、鶴尾隆
がんバイオマーカー 研究の現状と展望
ヒューマンサイエンス 19(2)4-11, 2008
9. 戸井雅和、岩田広治、近藤正英、
トラスツブマブの臨床的評価と医療経済
評価、*日経メディカル* spring 26-31, 2008.
10. 山城大泰 戸井雅和、特集 80才以上
高齢者のがん治療を考える：乳癌 外科治療
*99(2)*144-149, 2008
11. 山城大泰 戸井雅和、特集 遺伝子多
型がん薬物療法薬 Trastuzumab と Fc γ
癌と化学療法 *35(7)*1097-1100, 2008
12. 戸井雅和、芳林浩史、河口浩介、多久
和晴子、山崎万梨子、上野貴之、杉江知治
センチネルリンパ節、*Cancer Board 乳癌、*
State of the ART *12-18* 2008
13. 戸井雅和、乳がん治療における新しい
標的療法の可能性 *日本薬理学雑誌* *132*
(3)177-179 2008
14. 高田正泰、石黒洋、戸井雅和 化学療
法、乳癌レビュー2009、139-151, 2009
15. 高田正泰、戸井雅和 ホルモン療法、
乳癌レビュー2009 *メディカルレビューレ*
*ビュー*2009、123-138, 2009
16. 河口浩介、山城大泰、戸井雅和 分子
標的治療薬への期待 特集：乳癌診療の最
新情報 *PharmaMedeica* *27(2)*47-52 2009
- 学会発表
1. Toi M, Rationale for salvage therapy with
high-dose selective estrogen receptor
modulator after treatment failure of aromatase
inhibitors in breast cancer. American Society
of Clinical Oncology 2008.
2. Yagata H, Nakamura S, Ohno S, Yamaguchi
H, Iwata H, Tsunoda N, Ito Y, Tokudome N,
Toi M, Kuroi K, Suzuki E. Multi-center
study evaluating circulating tumor
cells (CTCs) as a surrogate for survival and
response to treatment in metastatic breast
cancer (MBC) ASCO Breast, Los Angeles, US
3. Ohno S, Toi M, Kuroi M, Aogi K, Iwata H,
Masuda N, Nakamura S. Neoadjuvant
Chemotherapy in Japan: Clinical Studies of
Japanese Breast Cancer Research Group
(JBCRG)
World Congress of Breast Disease and
3rd Shanghai Breast Cancer Symposium
22-26, Oct, 2008, Shanghai
4. T. Aruga, E. Suzuki, S. Horiguchi, S.
Sekine, D. Kitagawa S. Saji, N. Funata, M.
Toi, K. Kuroi A low number of tumor
infiltrating FOXP3-positive cells after
primary systemic chemotherapy is correlated
with favorable anti-tumor response in breast

cancer patients. 31th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 San Antonio.

5. 戸井雅和、Anti-HER therapy individualization. 第13回愛知県がんセンター国際シンポジウム、2008年2月16日、名古屋

6. 戸井雅和、早期乳癌における個別化治療を考える、第46回日本癌治療学会総会、2008年10月30日、名古屋

7. 戸井雅和、術前化学療法の現状と展望(2)乳腺、第46回日本癌治療学会総会、2008年10月30日、名古屋

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
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

がん・感染症センター都立駒込病院
外科

堀口 慎一郎

がん・感染症センター都立駒込病院
病理科

廣瀬 真紀子

がん・感染症センター都立駒込病院
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おける
患者情報のデータベース化とその収集に関する研究

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
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
研究協力者 高田 正泰
京都大学医学部附属病院乳腺外科

研究要旨

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を行う上で、患者の医療情報は重要である。昨年度の研究で分析のために用いた医療情報の項目とその内容を参考にしながら、患者の医療情報を選別し、そのデータベースを構築するとともにそれらを適切に患者から収集する方法について検討した。患者の医療情報の項目を問診、病歴、既往歴の3つのグループに分けた。それぞれのグループでの医療情報の項目とその内容を検討し、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利用できるデータベースの構築を行った。そのデータベースに医療情報を患者自身が入力するシステムを構築している。

A 研究目的

原発性乳癌を診断し、その治療の集学的治療アルゴリズムを構築し、それをもとに意思決定過程の定式化を確立するときに必要な患者の医療情報を選別し、それらを適切に患者から収集する方法について検討した。

B 研究の背景

原発性乳癌を診断し、その治療を考えるとときに患者の医療情報は重要な因子であるが、どこまで

の情報をどれだけ詳しく取得・収集することが必要かということは十分検討されていない。結果として、患者の医療情報の取得の範囲や内容の細かさについては医療機関によってばらばらであり、同一期間の患者間でのバラツキも多い。例えば、患者の閉経状態によってホルモン療法の治療方針を決定することになるが、閉経期では月経の有無だけで判断することが困難であり、血中のエストロゲン、LH、FSHなどを測定し、ホルモンの分泌状態から判断をすることになる。それでは月経

の状態からどこで閉経前と閉経期を分けるのか、また、閉経期と閉経後を分けるのかといったことについては、一定の基準が示されているわけではない。このように、患者情報を取得するといっても、それぞれの項目について定義と判断基準を明確に決めておかないと不十分で、統一性のない情報となり、意思決定過程の定式化に組み入れることはできない。そこで、本研究は、昨年度に行った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の中で用いた患者の医療情報の項目を参考にしながら、患者の医療情報を各項目で分析し、患者の医療情報の収集方法について検討した。

C 方法と結果

1. 患者の医療情報の選択と分類

図1 問診での医療情報の項目と内容

新台帳		検索	来院日を入力	修正	Shiftを押しながら
ID番号	氏名	ふりがな	初診日	多発の有無	
生年月日	3 4 5 6 7	年齢	性別	身長 cm	体重 kg
病歴		既往歴	身体所見	画像	病理
術前療法	手術・病理	二次手術・病理	術後補助療法	follow up	再発・転移
最終受診日	症例番号	施設	治療開始時年齢	才	
郵便番号	住所				
電話番号					
初潮年齢	才 120 120				
月経	○順 ○不順				
閉経	閉経前 閉経期 閉経後				
妊娠回数	回				
出産回数	なし 1以上 回				
喫煙歴	あり なし				
飲酒歴	あり なし				
喫煙歴1日当たりの本数	本/日				
喫煙歴期間	年				
飲酒歴頻度	<input type="radio"/> ほとんど毎日 <input type="radio"/> 週に3-4日 <input type="radio"/> 週に1-2日 <input type="radio"/> 月に1-2日 <input type="radio"/> ほとんど飲まない <input type="radio"/> まったく飲まない				
このフィールドをクリック!					

病歴では、初診時主訴、病悩期間、他施設受診歴、乳癌の家族歴、卵巣癌の家族歴、その他の癌の家族歴を項目に含めた。原発

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の研究は、術前化学療法縮小率の予測、リンパ節転移の予測、および術前化学療法/手術先行の意思決定の可視化について行ったが、その中で患者の基本情報として取り上げた項目は年齢、BMI、閉経状態、家族歴、既往歴である。それをもとに、患者の医療情報の項目を問診、病歴、既往歴の3つのグループに分けた。

問診では年齢に加えて、身長、体重、初潮年齢、月経、閉経、妊娠回数、出産回数、喫煙歴、飲酒歴を収拾すべき項目とした。閉経は、閉経前、閉経期、閉経後を選択肢とし、閉経後の場合は、閉経年齢と自然閉経か人工閉経かの情報を収集することとした(図1)。喫煙歴は1日の本数と喫煙期間、飲酒歴は飲酒頻度を内容とした。

性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の研究での家族歴は、乳癌については患者との続柄、人数、発症年齢、両側

の有無をもとに、卵巣癌およびその他の癌についてその有無をもとに重みづけを行った。したがって、それに対応した情報を収集するために、乳癌、卵巣癌およびその他

の癌については個別に詳しく情報が収集できるような内容とした(図2)。

図2 病歴での医療情報の項目と内容

新台帳 検索 来院日を入力 修正 Shiftを押しながらクリ

ID番号 氏名 ふりがな 初診日 多発の有無

生年月日 3 4 5 6 7 年齢 性別 身長 cm 体重 kg

問診 病歴 既往歴 身体所見 画像 病理 腫瘍マーカー

術前療法 手術・病理 二次手術・病理 術後補助療法 follow up 再発・転帰 腫瘍

初診日

初診時主訴 腫瘍 乳頭変形 検診で異常を指摘された
 疼痛 乳頭分泌 症状ないが検診を希望
 違和感 その他

病歴期間 他施設受診歴

検診受診歴 家族歴「なし」

乳癌家族歴の有無 あり なし

卵巣癌家族歴 あり なし

その他の癌家族歴 あり なし

紹介の有無 あり なし
 他院預かりフィルム あり なし

乳癌	性別	0:女性 1:男性	発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		

このフィールドをクリック!

既往歴には、乳癌の既往歴が最も重要と考え、手術の有無、手術日、手術内容、術前術後の治療の内容、再発の有無を詳しく調査できるようにした。それに加えて、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌およびその他の癌の既往歴と発症年齢を調査の内容とした。さらに、乳房生検の回数、乳腺炎の治療の既往、婦人科手術(良性疾患)の既往、ホルモン補充療法の既往、ピルの服用も項目に加えた。その中で乳房生検では、回数だけでなく乳腺異型性過形成の診断の有無を内容に含めた(図3)。

発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の研究での既往歴は、高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患、肺疾患、肝機能障害、腎機能障害などの項目を中心にして重みづけを行った。これらの項目については既往歴として捉えるより、併存疾患として現在の病態と治療状況を把握する方が意思決定過程において重要で、治療の選択の幅を決定するものとなる。そこで、患者から収集する既往歴としての内容に加えて、身体所見や検査結果などをもとに評価することが必要と考え、別の調査領域で検討す

ることとした。

図3 既往歴での医療情報の項目と内容

新台帳 扶養 来院日を入力 修正 Shiftを押しながらクリ

ID番号 氏名 ふりがな 性別 初診日 多発の有無

生年月日 2 4 5 6 7 年齢 身長 cm 体重 kg

問診 病歴 既往歴 身体所見 画像 検査 既病マール

前療療法 手術・病歴 二次手術・病歴 術後補助療法 follow up 再発・転帰 履歴

1 2

乳癌 既往歴 あり なし

乳房生検の回数 なし 1以上 回

乳腺炎にて排膿 オ

卵巣癌の既往 オ あり なし

子宮体癌の既往 オ あり なし

子宮頸癌の既往 オ あり なし

婦人科の手術の既往 オ

その他の癌の既往 オ

部位 右 左 両側

乳腺異型性過形成と診断されたことがある あり なし

一戻る

開始年齢 オ

期間 年

内容

このフィールドをクリック!

2. 患者の医療情報の収集方法

ここまで検討してきた患者の医療情報の項目は、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おいて必要なものだけでなく、日常診療に必要な項目も含まれており、項目数がかなり多くなっている。さらに、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必要な項目については詳細な内容まで要求している。そこで、次にこれらの情報を如何に収集し、データベース化していくかが、問題となる。通常診療においては予診用紙などを用いて患者自ら記載する形式をとることが多いが、必要な項目に記入漏れがあったり、記載方

法がコード化されていないなどデータベース化するのが困難を伴っており、欠損値が多いと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用いることができない。

そこで、患者が直接、データベースに自己の医療情報を入力するシステムの構築を検討した。そのシステムの基本的な考え方は、

- 1) 患者が容易に入力できるもの
- 2) 入力はすべて数字またはカテゴリ化された選択肢とし、キーボードを必要とせずに入力できるもの
- 3) 入力された医療情報のセキュリティ

ィーが守られるもの

4) 修正や確認が容易にできるものなどである。

1については、タッチパネルの端末を使い、すべて画面に触れるだけで入力できるようにした。また、基本的に1項目を1画面で入力できるようにし、内容の多いところでは複数の画面を用い、分けて入力できるようにした。2については上に述べた医療情報のカテゴリー化された内容を基本とし、数値もドロップダウンなどの機能を使用して選択できるようにし、キーボードなしで入力できるようにした。

3については患者が入力する端末とデータベースの本体があるサーバーとは切り離れた状態で入力を行い、患者は直接データベース本体にはアクセスできないようにし、他の患者情報の遺漏が起こらないようにするつもりである。患者の入力する端末には該当する患者のみのデータベースを作って入力を行い、それをデータベースへ転送する方法で、医療情報をデータベース本体に取り込むようにする。そして、患者の使用した端末から患者情報が転送された後は端末に患者情報が残らないようにして、患者の医療情報の遺漏を防ぐことにしている。

4については、各画面で修正、前画面に戻ることができるようにし、また、入力終了後は、入力内容をリストにしてプリントアウトし、確認ができるようにするとともに患者控えとして患者に渡す予定である。これらの基本的な考えのもとに患者の入力システムを構築中である。

D 考察

これまでの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の研究は、retrospective にデータベース化されている過去のデータをもとに解析してきたが、欠損データも多く、採用する項目はデータの比較的揃っているものに絞り込まざるを得なかった。また、それぞれの項目は予め定められた基準に従ってその内容を判断したものではないので、判断の幅が相当あると考えられる。実際、今回作成したデータベースに既存のデータベースからの医療情報を取り込んでみると、多くの欠損データがあり、また、項目の内容も異なるため、それを今回作成したデータベースの内容に転換しないと分析できないことが明らかになった。

E 結論

この研究をさらに進めるためには、患者の医療情報について項目を絞り込み、内容について予め判断基準を定めた上で、prospective に情報を収集していく必要がある。今回の検討により、データベースの構築と患者入力システムを用いて、適切で正確な医療情報を収集することの重要性が示された。

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。2009年8月をもって全症例手術が実施され、エキセメスタン24週間術前治療の効果判定を実施した。

D. 研究発表

特になし

E. 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 京都大学医学部附属病院 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において、客観的な指標で意思決定の定式化を行い、1)医療の個別化、2)医療経済的に効率性の向上、3)医療の均てん化、に貢献できる次世代型診療アルゴリズムの開発が本研究の目的である。

本年度は、これまでに開発してきた予測モデル方法を改良し、より高い予測精度を持ち、他の診断予測などにも転用なよう汎用性を持つように、変数選択・数理モデル構築の2段階の学習方法を開発した。実際に、術前治療において意思決定に大きくかかわるリンパ節転移の有無、術前化学療法の効果の予測に関してこれらの方法を適応し、学習データを収集施設とは別施設のデータを用いた評価試験も行った。更に静脈侵襲やリンパ管侵襲なども同様の解析を行った。

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、手術療法に加え、薬物療法・放射線療法などの補助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。特に術前療法においては、リンパ節転移、術前化学療法の奏功性が治療方針の決定に大きく関与する。

原発性乳がん、特に浸潤癌の場合、腋窩リンパ節の転移の有無が重要な予後因子の一つとなる[1]だけでなく、術前化学療法

の適応の判断指標にする[2, 3]など、正確に診断することが極めて重要である。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。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、手術による切除範囲の低減による QOL の確保や、リンパ節からの転移の予防などの効果があり、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。しかし、全症例に常に効果があるものではなく、ER、PgR、HER2 などのバイオマーカーなどによって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。このことから、バイオマーカーだけでなく、身体的特徴や家族歴など、治療開始前に入手可能な情報を用いて治療効果の予測ができれば、術前化学療法の適応の決定・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開発してきた。

本年度は、これらの予測モデルの開発方法を、より正確に病態や治療結果を予測できるような高精度で、かつ、他の意思決定に関わる要素も予測できるような汎用性の高いものを目指すことを目指し、変数選択、予測モデルの構築の 2 ステップでの学習方法を開発した。これらの方法を、リンパ節転移と術前化学療法の予測だけでなく、リンパ管侵襲や静脈侵襲にも応用した。更に、別施設での症例データも収集し、モデルの評価試験も実施した。

B. 研究方法

B-1. データベースの構築

時系列的に手術を実施する以前までの臨床情報を数値化（グレード化）し、データベースの構築を行った。データベースに含まれる項目は、年齢・既往歴・家族歴などの身体的基本情報や病歴、多発・腫瘍部位・形状・サイズ、*delle*・*dimpling*・乳頭牽引などの視診・触診所見、超音波・マンモグラフィの画像所見、コアニードル生検などによる、組織型・ER・PgR・HER2・*nuclear grade* などの病理組織学的所見、術前センチネルリンパ節生検の結果の値が含まれる。CEA と CE15-3 の血中マーカーは、検査時期や頻度が患者によって異なるため、除外した。上記は昨年度までに収集した都立駒込病院にて収集したデータに加え、国立病院大阪医療センターのデータも収集し、リンパ節転移モデルの評価データとして用いた。

B-2. 変数選択

本来、一般に予測モデルに使われる手法には変数選択機能が含まれているものが多く、理論的には予測モデルの学習前に変数選択を行っても予測精度は変わらない。しかし、実際は学習データにノイズや欠損値が多く含まれるため、出力変数に影響の小さい変数を除外し、学習モデルに含まれる入力因子を減らした方が結果として予測の汎化能力が高くなるのが一般に知られている。実例として、膵臓がんと健常者の血清中のタンパクを質量分析装置で測定したデータに関して、数種類の変数選択方法と決定木を組み合わせたクラス分類を構築したが、

変数選択を行ってからクラス分類モデルを構築方が常に精度が高かったという報告例がある[4]。しかし、変数選択において極度に変数を減らすと、その後構築されるモデルに重要な変数も欠落させてしまい、精度の劣化や新たなルールを取得できない可能性もあるというトレードオフの関係にある。そこで、本研究では、マイクロアレイの発現状態から、タキソテール(Paclitaxel)、フルオロウラシル(Fluorouracil)、ドキシソルピシン(Doxorubicine)、シクロホスファミド(Cyclophosphamide)を用いた術前化学療法の効果予測を行うモデルで予測因子の選択[5]に利用されたことのある SVM-FS (Support Vector Machine · Feature Selection)を用いて、変数選択を行う。SVM-FSとは、入力変数全てを用いてクラス分類器を SVM にて作成し、1変数ずつ外して精度の劣化度を評価し、劣化度の大きさに応じて変数の重要度のランク付けを行うものである。本方法は変数選択によって、重要度の低い変数を完全に除去するわけではなく、ランク付けを行うだけであるため、ランク上位から使用する変数の数を変動させて、学習モデルに使う変数を調整することができる。また、SVMそのものが多重共線性に強い予測アルゴリズムであることから、変数選択においても、多重共線性によって特定のデータへの過学習などが起きにくい。本研究で扱うデータでは、例えば同じ腫瘍径であっても、超音波(US)によって測定したもの、身体所見によって測定したものなど独立性の低いと考えられる変数もそのまま用いている。このため、SVM-FSのような多重共線性に強い手法が適していると考えられる。本研究では、リンパ節転

移モデルの予測において、SVM-FSの選択した変数の違いによる精度の比較検証を行った。

B-3. 予測モデルの構築

予測モデルには、単に予測精度が高いだけでなく、可観測性もモデルを検証する上で重要である。ニューラル・ネットワーク(ANN)やサポート・ベクター・マシーン・(SVM)では予測精度が高くとも、モデルが包括する変数間の関係を明確に解釈することが難しく、ブラック・ボックス型の予測モデルとして分類される。一方、C4.5などif then 文の連続である決定木のモデルでは、可解釈性は高いが、高い予測精度が得られないことが多い。また C4.5では欠損値に対応できず、本研究で対象とする欠損値の多いデータには不向きである。

C4.5の決定木とは別の木のタイプの予測モデルとして ADTree[6, 7]は ensemble した決定木と同等の予測精度を持ち、可解釈性に優れている。これまでに、アルツハイマー患者に関して、既往歴などの身体情報からリスク因子の関係を調べる方法[8]、前立腺がんの血清タンパクを質量分析装置で測定したデータのクラス分類[9]などへの利用例がある。また、本手法の特徴として、欠損値のある患者でも一定範囲内でリンパ節精度の予測が可能で、かつ可解釈性を保つことができる方法である。

ADTreeはシンプルな分類器を AdaBoost のアルゴリズムにより繰り返し生成し、組み合わせさせてツリーを形成する(アルゴリズムの詳細は、文献[6, 7]を参照)。このため、ADTreeのサイズを調整する boosting 数が