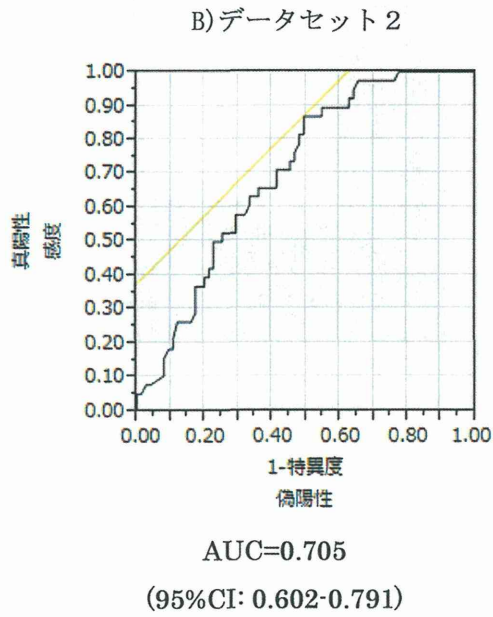


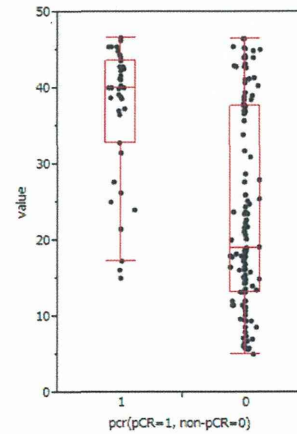
(95%CI: 0.707-0.850)

図2 各データのROC曲線

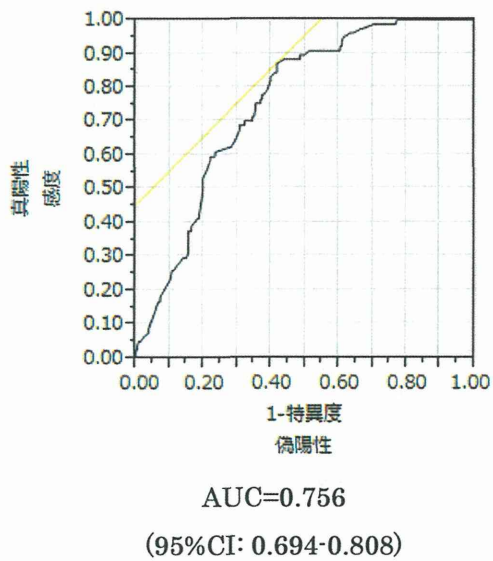


また、これらのモデルの予測結果を Box-plot の形式で図3に示す。さらに、各データに関して、サブタイプ別の予測精度を表3に示す。

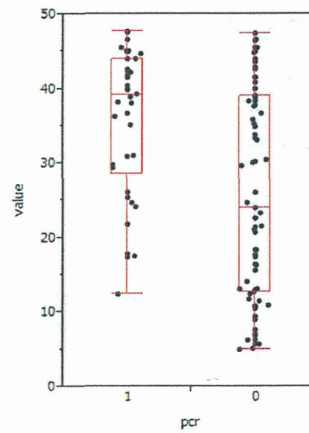
A) データセット 1 ($P < 0.0001$)



C) データセット 1+データセット 2



A) データセット 1 ($P = 0.0004$)



B) データセット 1 ($P < 0.0001$)

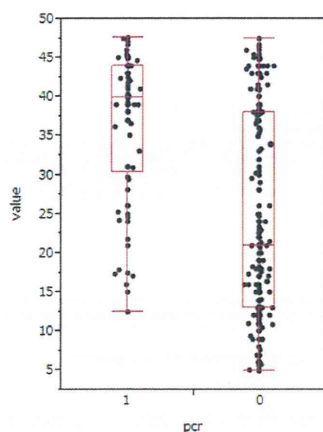


図3 各データの予測値の分布、P値はMann-Whitney検定にて算出

表3 サブタイプ別の精度

A) データセット1

サブタイプ	AUC	P値
Luminal	0.779	0.0062
HER2	0.718	0.0762
TN	0.531	0.6497

B) データセット2

サブタイプ	AUC	P値
Luminal	0.779	0.0005
HER2	0.481	0.9824
TN	0.639	0.1488

C) データセット1+データセット2

サブタイプ	AUC	P値
Luminal	0.797	<0.0001
HER2	0.609	0.1651
TN	0.574	0.2204

図2、図3に示すとおり、前向きに収集したデータセット2でAUC値が多少低下するが、

おおむねAUC>0.7であり、極端な精度の減少はない。ただAUC低下の理由として、データセット2は表2に示す通り、pCR率がデータセット1と大きく違うことが原因の一つと考えられる。データセット1と2を結合させたデータではpCR率も大きく変わらず(表2)また、AUC値もAUC=0.767と、データセット1のAUC=0.787と極めて近い値を示している。

しかし、データをサブタイプごとに評価すると(表3)、データセット2ではLuminalはAUC=0.779と高い値を示すのに対し、HER2高発現型、TNタイプでは、AUC<0.7と、極端に劣化する。図1に示すとおり、どのデータセットでもLuminalタイプが約半数を占めるため、Luminalタイプはその患者の特徴から汎用性も確保できるほど高い精度で予測できているのに対し、HER2高発現型とTNは学習データの症例数がそもそも少ないために精度が劣化していることが考えられる。

C. 2. モデルのパラメータ最適化の方針検討の結果

本試験では、前項で使用した前向き試験のデータではなく、昨年度までに収集していた学習データと、評価データ(前項ではデータ1に該当する)を用いた。最初に、ADTreeを使ったモデルと、MLRの欠損値への耐性を比較するために、欠損値に乱数を入れて、200回施行したときのAUC値のばらつきを計算した(図4)。

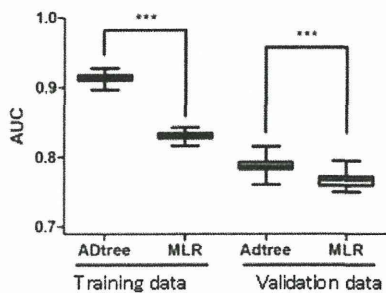
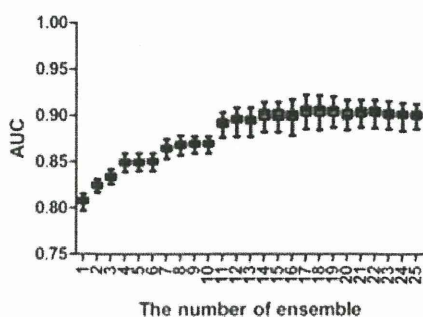


図4 ADTree と MLR で、欠損値に乱数を入れて予測する試験を 200 施行したときの AUC 値のばらつき。***は、 $P < 0.0001$ を示す。

評価データの結果 (図 4 右側) では ADTree が 0.783 (95% CI:0.786-0.789) で MLR が 0.767 (95%:0.765-0.770) であった。学習データでも評価データでも ADTree の結果は、MLR の結果と比べて、有意に高い値を示した ($p < 0.0001$ 、Student's t-test)。従って、どちらのデータセットでも、ADTree が MLR に比べて欠損値への耐性があることが示唆される。

A)学習用データ



B)評価用データ

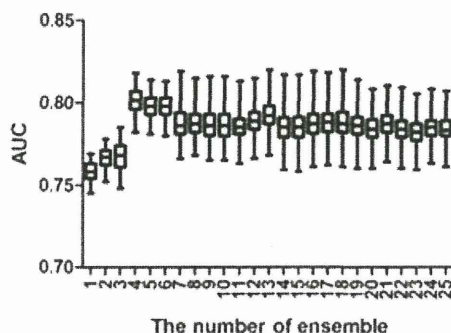
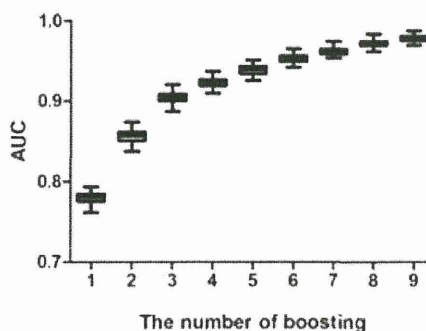


図5 ADtree モデルにおいて Ensemble 数を変化させたときの AUC の変化

また、boosting 数を固定した状態 (学習データでクロスバリデーションによって最適化した値を採用) で、ensemble 数を変化させたときの AUC 値の変化を示す。こちらも欠損値に乱数を入れて 200 施行試験したときの AUC 値のばらつきを示す。学習データでは A)、ensemble 値の上昇とともに AUC 値が徐々に上昇するが、ensemble 値が 11 あたりから、AUC 値の上昇があまりなくなり、20 を超えたあたりから、逆に低下する傾向にある。一方評価データ B)では ensemble 数が 4 の時に劇的 AUC 値が上昇するが、その後はほぼ横ばいである。このことから、ensemble 数は小さな値(4 程度)でも欠損値に対する耐性の向上に寄与し、ensemble 数を大きくしても(11 程度以上)その効果が薄いことがわかる。

A)学習用データ



B) 評価用データ

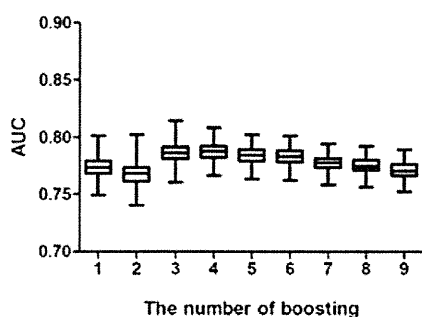


図6 ADtree モデルにおいて Boosting 数を変化させたときの AUC の変化

Ensemble 数を固定して boosting 数を変化させたときに AUC 値を図6に示す。学習用データ A)では boosting 数の上昇により単調に AUC 値が上昇するが、一方で評価用データ B)では boosting 数3や4あたりで最も高い値になり、その後低下傾向にある。これは、boosting 数を多くすることによって学習データに過学習することと同様の傾向がみられる。このため、boosting 数も小さな値(3前後)にすることが適切であると考えられる。

D. 考察

本年度は、本研究においてこれまで開発してきた(1)ADTree を用いた数理モデルの前向きに収集したデータによる評価試験、及び、(2)モデル開発に必要なパラメータとモデルの性能に関し
て調査を行った。

(1)においては、収集したデータの pCR 率がこれまでのデータと大きく異なることなどが原因で、予測精度の低下がみられたが、サブタイプごとに予測精度を比較した場合、

Luminal タイプに関しては予測精度が低下しておらず、HER2 高発現タイプと TN タイプの大幅な低下がみられた。どのデータセットでも Luminal タイプは約半数の症例を占めており、モデルの学習において十分な症例数があるが、他のサブタイプは症例数が少ないため、モデルがうまく特徴を把握できていない可能性も高い。しかし TN では、学習データの時点からこの傾向があったため、本評価を実施する前から予測性の低さは予見できていたが、HER2 タイプに関しては、今回の試験で明らかになった。HER2 タイプは昨年度までのデータでは抗がん薬のみの術前療法を施行された症例を対象としていたが、本年度に追加で集めた症例は抗 HER2 療法を併用しており、こうした治療内容の違いやそれに伴う治療効果(pCR 率)の違いが影響した可能性がある。本モデルの開発に際しては、学習データへの過学習を防ぐために学習データでの CV および、独立した評価データでの評価を実施したが、さらに厳しい評価方法として、学習データのダブル CV(データを3分割して、モデルの開発を行う方法)などの検討が必要である。一方、モデルをサブタイプごとに開発して、Luminal 専用の予測モデルを作るなども今後の課題である。

本モデルは、結果的に ER 陽性である Luminal type において予測精度が保たれていた。Luminal type 乳癌の治療はホルモン療法を主体に抗がん薬の併用を考慮することになる。抗がん薬併用適否は、予後や治療効果の予測に基づく。現状では組織学グレードや増殖活性(Ki-67 labeling index)などから反応性を予測しているが、予測精度は高くはない。また、抗がん薬に対する反応性を予測可

能な遺伝子シグナチャーも開発されているが、保険適応ではなく検査費用も高額であるなど問題点が多い。本モデルにより、既存の因子の組み合わせで Luminal type 乳癌における抗がん薬への反応性の予測が高精度に可能となれば、副作用の比較的多い抗がん薬の適応の適正化による患者にとってのメリットのみならず、医療経済学的効果も期待される。また、術前化学療法の効果予測のデータを使い、数理モデルの開発に必要なパラメータとモデルの性能比較を実施した。従来のノモグラムで使用されている MLR より予測精度が良いこと、欠損値に耐性があることを示すだけでなく、比較的小さな ensemble 数と boosting 数で予測性能が最大化（正確には、新規データを予測したときの性能が劣化しない汎化能力が高くなる）現象がみられた。

E. 結論

本研究では、多因子を考慮して高精度に特定の治療効果や疾患状態を予測する数理モデルのアルゴリズムの開発と Web システムの開発を行ってきた。特に原発性乳がんの診療において重要な意思決定因子である術前化学療法の反応性を予測するモデルと治療前リンパ節の転移の有無を対象とし、それぞれ予測モデルを開発してきた。また、術前化学療法に関しては、前向き試験も実施し、Luminal タイプではモデルが反応性を高精度に予測することができることを示した。ただし、HER2 高発現タイプや TN タイプは、現状のモデルでは高い精度を示すことができず、症例数を増やすとともに、新たなバイオマーカーの導入、またはサブタイプごとに特化したモデルの開発などが必要だと示唆された。また、本

手法を汎用化して他の治療方法や疾患予測に使えるよう、モデル開発に最適化しなければならぬパラメータと予測性能の関係を調査した。また、これら全ての試験を通して、一般にノモグラムで利用される MLR より、より多くの因子を考慮することができ、予測精度や欠損値への耐性も高いことを証明してきた。今後、予測適応範囲を広げていくだけでなく、診療項目の評価のための応用活用なども実施してゆく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takada M., Sugimoto M., Ohno S., Kuroi K., Sato N., Bando H., Masuda N., Iwata H., Kondo M., Sasano H., Chow L.W.C., Inamoto T., Naito Y., Tomita M., and Toi M., Predictions of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer using a data mining technique, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 134(2): 661-70.
2. Takada M., Sugimoto M., Naito Y., Moon H-G., Han W., Noh D-Y., Kondo M., Kuroi K., Sasano H., Inamoto T., Tomita M., Toi M., Prediction of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer patients using a decision tree-based model, *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2012, 12, 54

2. 学会発表

- 1) Takada M., Sugimoto M., et al., Utility

- of a prediction model for axillary lymph node metastasis in patients with primary breast cancer using a decision-tree algorithm, *Surgical Oncology Annual Cancer Symposium*, March/2012, Florida, USA
- 2) M. Sugimoto, M. Takada, S. Ohno, K. Kuroi, N. Sato, H. Bando, N. Masuda, H. Iwata, M. Kondo, H. Sasano, T. Inamoto, Y. Naito, M. Tomita, M. Toi, Development of web tools to predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy and axillary lymph node metastasis in breast cancer patients, *9th Annual Conference of Organisation for Oncology and Translational Research*, March/2013, Bangkok, Thailand
(Proceeding は *European Journal of Cancer*, 2013, vol. 49, S6-S7 にも掲載)
- 3) Sugimoto M., Takada., M., and Toi., M., Comparison of Robustness against Missing Values of Alternative Decision Tree and Multiple Logistic Regression for Predicting Clinical Data in Primary Breast Cancer, *35th Annual International IEEE EMBS Conference*, 2013, Osaka (accepted)

内藤泰宏, 杉本昌弘, 高田正泰, 新しい web-base 乳癌診療のための意思決定支援システム, 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)「抗がん剤効果予測による乳がん患者の再発リスク抑制と毒性軽減および医療経済負担低減に関する検証的研究」研究班, 2012年9月、東京ステーションコンファレンス

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2010-099327 予測装置及びその学習装置並びにそれらのコンピュータプログラム (出願済み)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

薬物療法の効果予測における TOPO2 の意義の検討

研究分担者

山城大泰 呉医療センター・中国がんセンター 乳腺外科科長

京都大学医学研究科・乳腺外科 非常勤講師

研究要旨

乳癌の全身薬物療法については様々なガイドラインが存在するが、いずれのガイドラインに従っても乳癌患者のほぼすべてに何らかの全身薬物療法がなされることになる。一方で乳癌患者の10年無再発生存率は手術療法単独で約50%であることから、全身薬物療法が必要な患者を特定することの重要性のみではなく、化学療法や分子標的療法が不要な患者群の特定も乳がん患者の毒性軽減や医療資源の有効配分、医療費の削減という観点から重要な課題であると考えられる。本研究では、増殖指数(Ki-67)、TOPO2a 遺伝子の増幅と蛋白発現、CK5/6 や EGFR 等のベーサルマーカー発現状況等を検討し、臨床応用の可能性を検証する。

A. 研究目的

乳癌は比較的早期から全身的な微小転移を形成し、いかに手術範囲を拡大してもこれらを制御することはできない。外科療法、放射線療法などの局所療法のみでは微小転移の制御のためには不十分であることが認識され、化学療法、内分泌療法、分子標的療法などの全身薬物療法が導入されてきた。

一方で乳癌の10年無再発生存率は手術療法単独で約50%であり、ホルモン受容体陽性乳癌患者にホルモン療法を施行すれば、無再発生存率は70%近くに達する。したがって患者全身薬物療法が必要な患者を特定することの重要性に加えて、化学療法や分子標的療法が不要な患者群の特定も重要な課題である。

手術可能乳癌に対する補助療法の適応決定に増殖指数(Ki-67)、TOPO2a 遺伝子の増幅と蛋白発現、CK5/6 や EGFR 等のバイオマーカー発現を取り入れることの妥当性について検討した。

B. 研究方法

呉医療センター・中国がんセンターで2006年1月～2012年3月の間に手術を受け、手術後の病理組織検査結果が判明している506例を対象に、前述のバイオマーカーの発現状況を後ろ向き（後方視的）に検討した。

バーチャルマイクロスコーピー（浜松フォトニクス）と免疫染色自動解析装置（Genie一体型システム）を使用して、免疫組織染色の客観的かつ定量化データを連続変数ないし

順位変数をして扱った。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入を行わない、既存試料を用いた後ろ向き観察研究で、疫学研究の倫理指針に沿って行った。

C. 研究結果

バーチャルマイクロコピー（浜松フォトニクス）と免疫染色自動解析装置（Genie 一体型システム）の妥当性の検討（図1）では ER、PgR、HER2、Ki67、TOPOIIa などが従来の目視判定スコアと高い正相関を示していることを確認した。

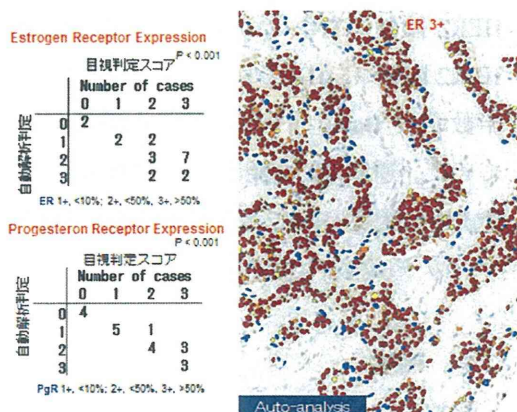


図1 自動判定システムと従来の目視スコアの比較

TOPOIIa との相関の検討では TOPOIIa の分布（図2）は ER 発現と TOPOIIa の遺伝子増幅には相関はなかったが（Spearman 検定 $P=0.6442$ ）、ER 強陽性と、陰性のサブグループに TOPOII 増幅が見られ、ER が中程度陽性のグループでは TOPOIIa 増幅は認められなかった。

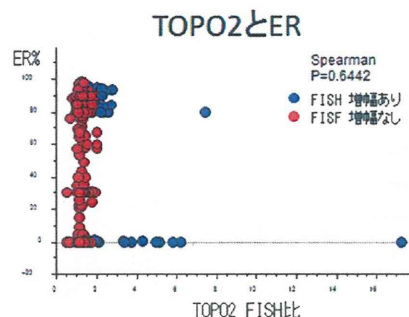


図2 TOPOIIa 遺伝子増幅と ER 発現

TOPOIIa と Ki-67 や Grade、HER2 の関係では（図3-5）は正相関を示していた。

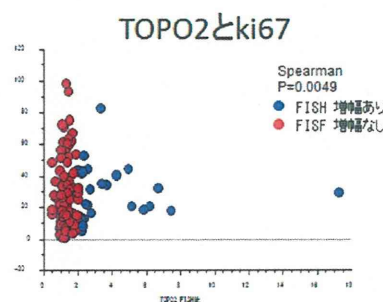


図3 TOPOIIa 遺伝子増幅と Ki-67

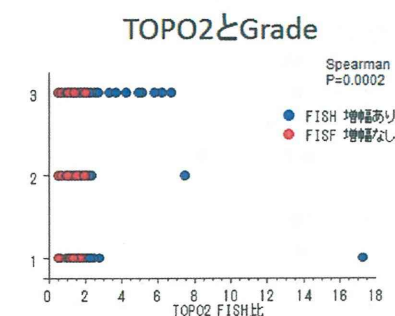


図4 TOPOIIa 遺伝子増幅と Grade

TOPO2とHER2

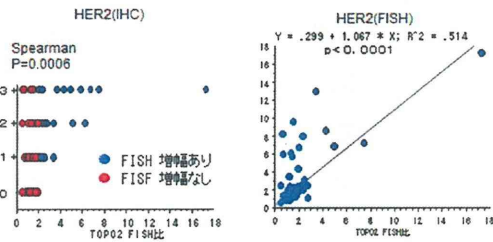


図5 TOPOIIa 遺伝子増幅と HER2

術前化学療法を行った 80 例のうち術前化学療法にアンスラサイクリンを使用した症例について検討すると(図6)、ER、PgR、HER2 がいずれも陰性のいわゆる Triple Negative type(TN)では組織学的治療効果 2a 以上のものが多かったが、逆に ER 陽性、HER2 陰性の Luminal type では組織学的治療効果は最大で 2b であり、浸潤部が完全に消失する qpCR 以上の効果を示した症例はなかった。HER2 陽性、ER 陰性の HER2 type (H) や HER2 陽性、ER 陽性の Luminal-HER2 type(L-H) type では Grade 2 a 以上に分布が偏っていた。

Anthracycline使用例

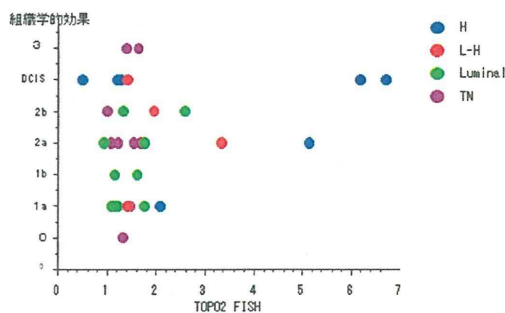


図6 術前化学療法症例(アンスラサイクリン)使用例における検討

ER、HER2 の発現に加え、CK5/6 や EGFR

などの Basal マーカーの発現状況が化学療法
の予測精度を向上させる可能性があるか検討
した。(表1)

ER0+	HER2 +	Basal+	4
ER0+	HER2 +	Basal-	14
ER0+	HER2-	Basal+	7
ER0+	HER2-	Basal-	11
ER1+	HER2 +	Basal+	4
ER1+	HER2 +	Basal-	5
ER1+	HER2-	Basal+	10
ER1+	HER2-	Basal-	7
ER2+	HER2 +	Basal+	2
ER2+	HER2 +	Basal-	1
ER2+	HER2-	Basal+	7
ER2+	HER2-	Basal-	15
ER3+	HER2 +	Basal+	5
ER3+	HER2 +	Basal-	8
ER3+	HER2-	Basal+	5
ER3+	HER2-	Basal-	77

Basal マーカーは ER 低発現 (ER 0~1+、
HER2 陰性 (TN) のグループや ER 強発現、
HER2 陽性 (L-H) のグループの中におおむね
半数ずつ Basal マーカー陽性と陰性が存在し
ていた。逆に ER 低発現、HER2 陽性 (HER2)
や ER 強発現、HER2 陰性 (Luminal) では Basal
マーカーは大半で陰性であった。

D. 考察

我々のバーチャルマイクロコピーと免疫
染色自動解析装置を組み合わせた客観的定量
化システムは従来の目視判定システムと非常
に高い正相関を示しており、バイオマーカー
探索における自動化、省力化に寄与する可能
性を示唆していた。

術前化学療法、特にアンスラサイクリン使
用例における組織学的治療効果と TOPOIIa 発
現にはある程度の閾値が存在する可能性があ
るが、さらに多数例での検討が必要と思われ
る。

現状では ER、HER2 の発現によって上記の
ようなサブグループが存在し、治療反応性が
異なることが知られているが、遺伝子発現の
クラスター解析から定義される Intrinsic

subtype には乖離がある。ベーサルマーカーの分布から、TN や L-H ではベーサルマーカーによってさらに分子生物学的特性を細分化できる可能性があるが、HER2 や Luminal では細分化に寄与する割合は小さいことが示唆された。

E. 結論

TOPOIIa やベーサルマーカーを使用することによって乳癌の分子生物学的特性をさらに詳細に把握することができる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

表1 St Gallen コンセンサスの薬物治療ガイドライン (文献1より改変)

治療手段	適応	コメント
内分泌療法	わずかでもER染色用性の場合	ER陰性/PgR陽性はおそらくartifact
抗HER2療法	ASCO/CAPガイドラインで適宜されるHER2陽性(免疫組織染色陽性細胞が>30%又はFISH>2.2倍)	各臨床試験の定義をもちいてもよい
化学療法	HER2陽性	化学療法と抗HER2療法の同時もしくは逐次併用療法にエビデンスがある
	Triple Negative ER陽性・HER2陰性	殆どの患者 リスクに応じて様々
		ER強陽性/HER2陽性では、化学療法なしの内分泌療法+抗HER2療法が理論的には可能だがその根拠はない 他に有効な方法は現時点ではない 表2のように臨床病理学的因子や患者の希望などから検討する

表2 St Gallen コンセンサスの治療ガイドライン

ホルモン受容体陽性乳癌の薬物療法の適応基準 (文献1より改変)

	化学・内分泌療法の相対的 適応	決定には役 に立たない	内分泌療法単独の相対的 適応
ER と PgR	低いレベルの ER と PgR		高いレベルの ER と PgR
組織学的グレード	グレード3	グレード2	グレード1
増殖	高い	中間	低い
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1 - 3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管侵襲 (PVI)	広汎な PVI がある		広汎な PVI がない
病理学的腫瘍径	>5cm	2.1-5cm	≤2cm
患者の選好	使用可能なすべての薬剤 を希望		化学療法に伴う副作用は 避けたい
遺伝子シグネチャー	高スコア	中スコア	低スコア

表3 患者背景

Age	<=30	3(0.8)	Stage	I	172(47.5)
	31-50	118(32.6)		II	162(44.8)
	51-70	174(48.1)		III	25(7.0)
	71=<	67(18.5)		IV	1(0.3)
	median age	57.5		unknow n	2(0.6)
T	T1	187(51.7)	Grade	1	94(17.7)
	T2	144(39.8)		2	166(45.9)
	T3	19(5.2)		3	89(24.6)
	T4	12(3.3)		NE	13(3.6)
N	N0	256(70.7)	Phenotype	luminal	263(72.7)
	N1	92(25.4)		HER2	22(6.1)
	N2	3(0.8)		L-HER2	18(5.0)
	N3	5(1.4)		TNBC	59(16.3)
	unknown	6(1.7)			

表4 表現型別の腫瘍組織グレード

腫瘍 Type	Grade		
	1	2	3
Luminal	92	155	72
Luminal-HER2	0	9	9
HER2	1	9	11
TN	4	17	36
	97	190	128

図1 Luminal type の Ki-67, Grade,RS (初期治療が手術の症例を含む)

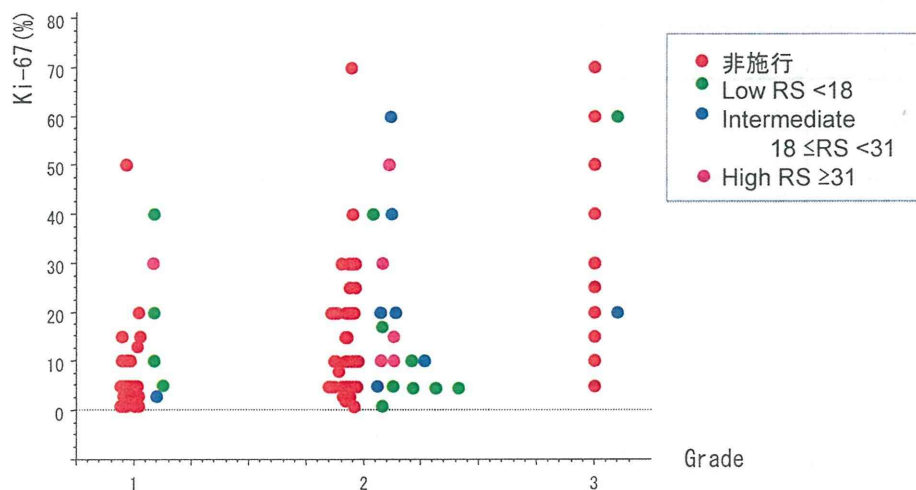


図2 治療法選択と Ki67 index、RS (先行治療が手術の症例を含む、NACEを除く)

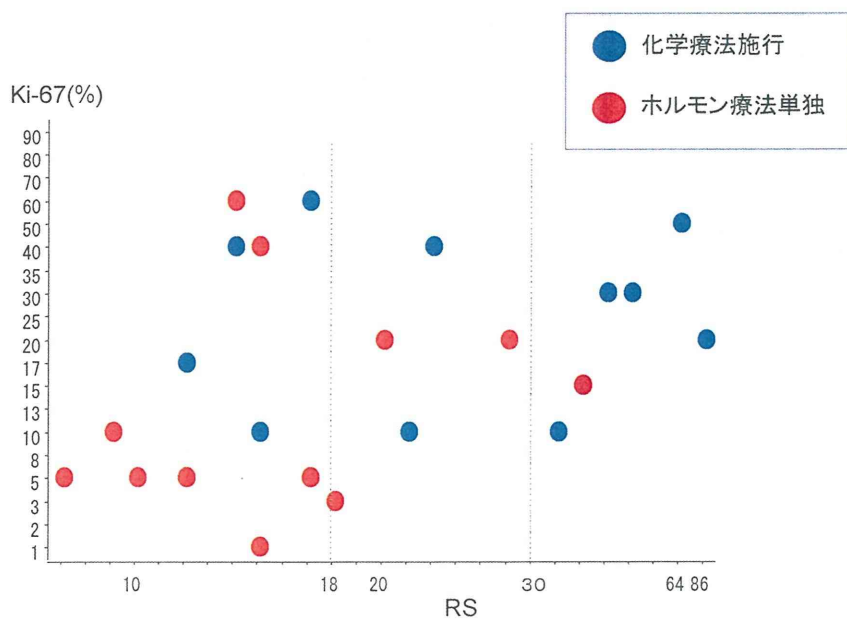
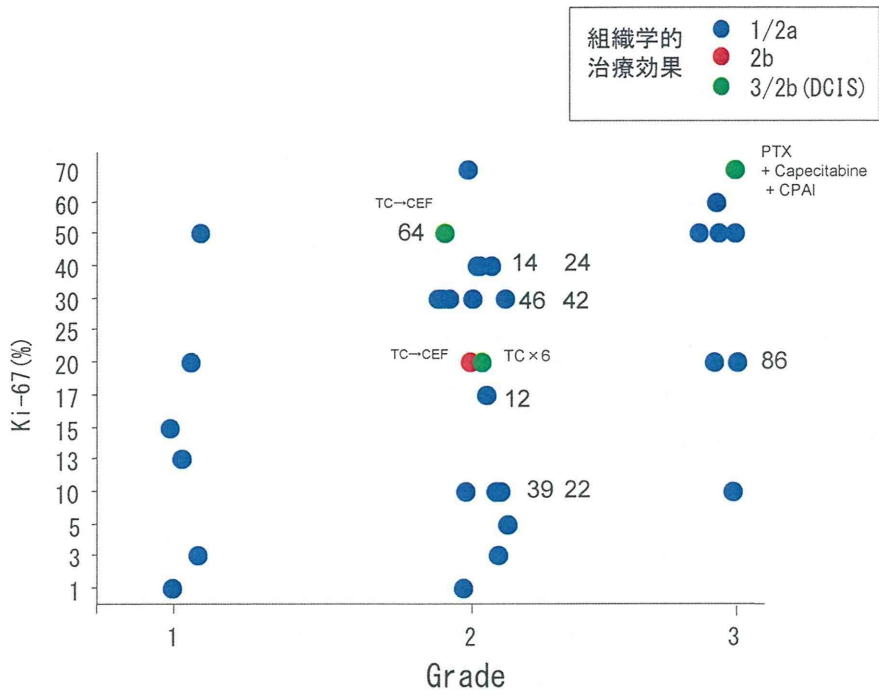


図3 組織グレード、Ki67 index、RS と術前化学療法後の組織学的効果

図表内の数値はRS



参考文献

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. Epub 2009

NCCN ホームページ : <http://www.nccn.org/index.asp>

日本乳癌学会編 : 乳がん診療ガイドライン 1 . 薬物療法. 金原出版. 東京.

Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 Apr 12;295(14):1658-67. Erratum in: *JAMA.* 2006 May 24;295(20):2356

Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al. ; 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.* 2008 Aug;110(3):531-9.

Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Jan 2;100(1):14-20. Epub 2007 Dec 25.

Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M.

Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX®) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]

Toi, M, Iwata, H, Yamanaka, T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer.* 2010 Jul 1;116(13):3112-8.

乳癌原病巣と再発巣におけるバイオマーカーの比較検討

研究分担者 がん・感染症センター都立駒込病院 乳腺外科 黒井 克昌
研究協力者 がん・感染症センター都立駒込病院 乳腺外科 宮本 博美

研究要旨

乳癌の原発巣と再発巣のバイオマーカーの状況が異なる場合が報告されており、不一致率は10-30%とされる。今回、乳癌再発症例の原発巣と再発巣のホルモン受容体およびHER2の発現状況の変化について、当院で転移巣の切除または生検により評価が行われた83例で検討を行った。結果:ERの不一致率は21.7%, PgRの不一致率は30.0%, HER2の不一致率は6.3%であった。サブタイプの変化は、23.8%の症例で認められた。また、原発巣と再発巣の間でバイオマーカーの一致、不一致にかかわらず再発後生存率に有意差は認めなかった。

A. 研究目的

原発巣と再発巣のバイオマーカーの発現の相違が報告されており、その不一致率は10-30%とされる。今回、当院の乳癌再発症例における原発巣と再発巣のホルモン受容体およびHER2の発現状況について調査し、変化が予後に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

対象は当院において1998年から2012年まで乳癌原病巣の手術が行われた転移再発症例。このうち再発部位の切除または生検にて転移巣の評価が行われた83例でホルモン受容体およびHER2発現の変化について検討した。温存乳房内再発は除いた。

術前化学療法症例は治療開始前の組織学的検査（針生検など）時の状態で検討し、その他の症例は手術時の検体で検討を行った。

（倫理面への配慮）

今回検討を行った患者情報は集積解析され、個人名と直接結びつくことはない。

C. 研究結果

治療開始時の平均年齢は56歳（24-82歳）、病期はI/II A/II B/III A/III B/III C/IVが、それぞれ9/17/22/16/12/1/6例。

無再発生存期間中央値は1.9年（0.5-12.6年）、観

察期間中央値は5.5年（1.2-15.0年）、再発部位は領域が39例（胸壁32例、腋窩リンパ節4例、鎖骨上リンパ節3例）、遠隔が44例（脳21例、肺7例、肝2例、骨5例、腹腔内3例、その他6例）であった。

ER、PgRは染色率10%以上を陽性とし、HER2は免疫組織化学3+またはFISH陽性例を陽性とした。原発巣でのサブタイプは、ER陽性かつ/またはPgR陽性でHER2陰性は46%、ER陽性かつ/またはPgR陽性でHER2陽性は11%、ER陰性かつPgR陰性でHER2陽性は24%、triple negativeは19%であった。

再発巣でのERは83例中18例（21.7%）で不一致であり、原発巣陰性で転移巣陽性が6例（7.2%）、原発巣陽性で転移巣陰性が12例（14.5%）であった。PgRは80例中24例（30%）が不一致で、原発巣陰性で転移巣陽性が6例（7.5%）、原発巣陽性で転移巣陰性が18例（22.5%）であった。原発巣と転移巣でHER2が評価された63例では4例（6.3%）が不一致であり、原発巣陰性で転移巣陽性が2例、原発巣陽性で転移巣陰性が2例であった。サブタイプの変化は、23.8%の症例で認められた。

また、原発巣と再発巣の間でER、PgR、HER2のいずれにおいてもバイオマーカーの一致、不一致にかかわらず再発後生存率に有意差は認めなかった。ER (log-rank : 0.57)、PgR (log-rank : 0.10)、HER2 (log-rank : 0.85)。

D. 考察

不一致の原因として、1)再発巣での腫瘍の性格の変化、2)補助療法としての化学療法やホルモン剤、トラスツマブ投与による腫瘍の性格の変化、3)腫瘍のheterogeneity、4)検体の固定状態、5)染色の不均一性、6)骨病変では脱灰処置による修飾、7)病理医による判定の個人差などが報告されている。

今回の検討において、ER、PgRの陽性率は原発巣よりも再発巣で低下していたが、ホルモン受容体陰性化による予後への影響は認めなかった。しかし、再発時のER陰性化によるホルモン治療への抵抗性も報告されているため、再発時のバイオマーカーの変化は、治療方針を決めるうえで慎重に解釈すべきと考えられた。

E. 結論

原発巣と再発巣におけるサブタイプの変化は、23.8%の症例で認められた。ホルモン受容体の変化率に対し、HER2における不一致の頻度は少なかったが、不一致により治療方針が変更される場合もあるため、侵襲の程度にもよるが再発巣の生検は考慮されるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueno T, Emi M, Sato H, Ito N, Muta M, Kuroi K, Toi M.:Genome-wide copy number analysis in primary breast cancer. Expert Opin Ther Targets. 2012 Mar;16 Suppl 1:S31-5.

有賀智之,黒井克昌:局所進行乳がんの治療戦略. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 乳癌薬物療法改訂版 (戸井雅和編) p142-145, 医薬ジャーナル 大阪 2012

黒井克昌:ASCOサマリー:乳腺腫瘍分野. がん分子標的治療 10(4):305-319,2012

黒井克昌:Her2陽性乳癌に対する分子標的療法. 乳癌 (第2版) 日本臨床 70(増刊号7) p606-613, 2012 日本臨床社 (

北川 大,黒井克昌:pCR(病理学的完全奏効)の予後因子としての意義. 乳癌 (第2版) 日本臨床 70(増刊号7) p162-165, 2012 日本臨床社 (大阪)

金澤麻衣子,増田慎三,黒井克昌,阿部恭子,戸井雅和:通院化学療法を受ける乳癌患者へのリスクマネージメントに関する現状と課題. 乳癌の臨床 28(1):134-135,2013

本田弥生、河野由梨香、黒井克昌:乳がんとは. 新がん化学療法 p303-309,ベスト・プラクティス第2版 2012 照林社

山下年成、黒井克昌:「乳がん」のレジメン ①FEC ②TC ③Trastuzumab+PTX ④Bevacizumab+PTX ⑤Eribulin ⑥VNB. p390-401,ベスト・プラクティス第2版 2012 照林社

黒井克昌:乳がんのすべて 乳がん診療と医療連携からだの科学 277:137-141,2013

抗がん剤効果予測と毒性軽減に必要な患者情報のデータベース化のための
問診システムの開発

分担研究者 稲本 俊 天理医療大学医療学部学部長

研究要旨

抗がん剤効果予測および毒性軽減において、抗がん剤を受ける患者の医療情報は重要である。初診時の問診により聴取する情報を充分かつ的確に収集するために、タッチパネル方式で入力のできる iPad を用いた問診システムを開発した。問診時に患者から得ることができると考えられる医療情報から、将来、乳癌と診断され抗がん剤を受けることになった時に必要と考えられる項目を選んだ項目は 33 項目となった。これらの情報が抗がん剤効果予測や毒性軽減のための方策を解析する時に利用できるようにデータベース化し、かつほとんど全ての項目をタッチパネル方式で選択できるようにした。この問診システムでは得られる情報量の多さに比較して患者の負担が少なく、情報は患者自身が入力するため、より正確な情報が得られると考えられる。

A 研究目的

初診時の問診で得られる情報を、乳がんの抗がん剤効果予測および毒性軽減に利用できるデータベースとするための問診システムを開発する。

B 研究の背景

問診は疾患の診断、治療において最初に患者から直接得られる医療情報であるが、その収集の方法については初診用紙などを使って患者が記入し、医療者が口頭でそれを補足し、記載するという方法が一般的である。しかし、どの範囲までをどの程度詳しく取得・収集することが必要かということについては十分な検討がなされていない。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、同一機関の患者間でのバラツキも多い。また、紙に記載した情報や口頭で聴取し、書き取る方法ではデータベース化することが困難となる。さらに、より多くの正確な情報を得るた

めに、範囲を広げ、内容を詳しくすると、患者やそれを聴取する医療者の負担が増す。本研究では、原発性乳がんの集学的治療における意思決定過程の定式化の中で必要な患者の医療情報という観点から選んだ医療情報の項目を抗がん剤効果予測と副作用軽減の解析に利用できるように、医療情報の範囲や詳細さを限定するとともに、タッチパネル方式による入力で患者の負担を軽減し、かつ、項目を選択することによりデータベース化を図ることのできる問診システムを開発した。

C 方法と結果

1.患者の医療情報の選択

原発性乳がんの集学的治療における意思決定過程の定式化の研究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、抗がん剤効果予測と副作用軽減の解析に必要なと思われるものを加えて、患者の医療情報の項目として、身長、体重、受診理由、

現病歴、初潮年齢、月経、閉経、妊娠・出産、喫煙・飲酒、家族歴（乳がん、卵巣がん、その他のがん）、乳がんの治療歴、乳房の生検歴、乳腺炎の既往歴、卵巣がん・子宮がんの既往歴、婦人科手術歴、その他のがんの既往歴、ホルモン補充療法の治療歴、避妊用ピルの使用歴、その他疾患の既往歴とした。

2.使用機器とソフト

患者自らが容易に情報を入力できるように、iPad を用い、キーボードを用いずにタッチパネル方式でほとんどの項目を選択し、入力する方法を用いた。使用ソフトはファイルメーカーPro で、ホストとなる Personal Computer (PC) とファイルを共有することによりデータはホスト PC 内にあり、患者が使用する iPad にデータが残らないようにした。

3.問診システム

1) 患者の登録

各患者用のファイルをスタッフが作成する。入力するのは、患者の基本情報として、患者の ID 番号、氏名とふりがな、生年月日である（図 1）。

2) 患者自身の登録

入力後に該当する患者に渡す。患者の入力画面をひらいて自分の ID 番号と生年月日を入力する（図 2）。

図 1 患者の基本情報の入力

図 2 患者自身の登録

3) 患者の確認

患者が入力した ID 番号と生年月日と先にスタッフが入力したもの一致すれば、次の画面で、患者の名前が表示される。いずれかが一致しなければ、「該当なし」と表示され、患者あるいはスタッフのいずれかが入力ミスをしていることがわかり、患者の誤認を防ぐことができる。患者が自分の名前が正しく表示されていることが確認できたら、次に進む。「該当なし」と表示された場合は次に進むことができないようになっている。

図 3 患者確認画面

4) 個人情報に関する確認

患者が確認できた次の画面では、個人情報の利用の目的についての説明を記載し、患者の同意を得ようになっている（図 4）。患者が同意すれば次の画面に進み、同意しない場合は、この方法による病歴聴取を中止することになる。

図 4 個人情報の利用の目的

BORN問診システム 施設名

●個人情報の利用の目的
当院は、個人情報をご提供の目的に利用し、その取り扱いには細心の注意を払っています。個人情報の取り扱いについてお気づきの点は、お気軽にお申し出ください。

同意しない 同意する

5) 個人情報の入力

次の画面で、患者は基本的な情報となる性別、身長・体重、住所地の郵便番号、自宅の電話番号を入力する(図5)。これら以降の情報については、空欄のままにしても次に進むことができ、入力するかどうかは患者の意思にまかされる。

図5 基本的な個人情報の入力

BORN問診システム 施設名

Q. 性別を選択して下さい。
○女性 ○男性

Q. 身長・体重を入力して下さい。
□□□ cm □□ kg

Q. 郵便番号を入力して下さい。
□□□ - □□□□

Q. 電話番号を入力して下さい。
□□□ - □□□ - □□□□

戻る 次へ

6) 受診理由の入力

次の画面では受診理由(主訴)を入力する。乳腺外来では検診で精査を指示された患者や無症状でも乳がんを心配して検査を希望する患者も来院するので、それらの選択肢も設けた(図6)。

図6 受診理由

BORN問診システム 施設名

Q. 本日、乳腺外来を受診した理由を選択して下さい。(複数選べます)

(例)

症状ないが検診を希望 「症状ないが検診を受けたい」
 違和感 「乳房になんとなく違和感がある」
 疼痛 「乳房に痛みがある」
 乳頭分泌 「乳首から分泌物が出る」
 検診で異常を指摘された 「乳がん検診で受診を指示された」
 乳頭変形 「乳首のかたちや向きがおかしい」
 腫瘍 「しこりが触れる」
 その他 「上記に該当しない」

戻る 次へ

図7 現病歴と紹介状や画像情報

BORN問診システム 施設名

Q. 症状はいつ頃からありますか?
□□□□

Q. 今回の症状で他の病院にかかった事はありますか?
□□□□

Q. 他の病院からの紹介状はお持ちですか?
□□□□

Q. 他の病院からレントゲンフィルム等をご持参ですか?
□□□□

Q. これまで乳がん検診を受けた事はありますか?
□□□□

戻る 次へ

7) 現病歴と紹介状や画像情報

次に、現病歴や他院の受診歴、紹介状や持参したレントゲンフィルム等の有無を入力する。また、検診の受診の有無も入力する。

8) 初潮・月経

月経に関する項目で得られる情報は、乳腺症の症状をみる場合に必要であり、乳がんの内分泌療法を行う場合に必須の情報となる(図8)。

図8 初潮・月経に関する質問

BORN問診システム 施設名

Q. 初潮の年齢は?
□□ 歳

Q. 月経のサイクルは順調ですか不順ですか?
□□□□

Q. 現在月経はありますか?
□□□□ (*「終わりかけ」は閉経期を選んでください)

閉経後の方だけお答えください 月経が終わった時の年齢は?
□□ 歳

月経がどのように終わったかお答えください?
□□□□ (*薬・手術による閉経は人工閉経)

戻る 次へ

9) 妊娠・出産