

氏名	内藤 雅人 <small>ないとう まさひと</small>
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博薬第32号
学位授与の日付	平成29年6月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	癌化学療法 ¹ の副作用発現に関する効果量を用いた 予測モデルの構築と評価
論文審査委員	(主査) 教授 松村 人志 (副査) 教授 島本 史夫 (副査) 教授 中村 任 (副査) 教授 中村 敏明

論文内容の要旨

癌化学療法時の副作用発現は、治療の中断や患者 QOL の低下を引き起こす要因である。一般的に癌化学療法による副作用の重篤度や発現時期は患者ごとに大きく異なり、正確に予測することが可能となれば、予防策を講じること等で適切な癌化学療法が施行できると考えられる。

本研究では、2 種類の癌化学療法レジメンを対象とし、薬剤師の観点からレトロスペクティブ(後方視的)解析を行ない、効果量を用いたリスク予測因子のモデル構築および評価を行なった。

第 I 章では、食道癌に対するドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル併用療法(DCF 療法)における好中球減少リスク因子に関する検討を行った。DCF 療法では、Grade IV の好中球減少が 50%以上に発現したとの報告があるが、Grade IV の好中球減少をマネジメントすることは感染症リスクの観点から重要である。しかしながら、これまで Grade IV の好中球減少に強く関連する予測因子に関して明確な見解は得られ

ていない。本章では、仮説検定に加え、効果量、モデル評価およびベイズ推定を用いて、Grade IV の好中球減少の予測因子を検討した。その結果、効果量およびそれら信頼区間は「真に差が無いのか」それとも「サンプルサイズが小さいために有意な差が出ないのか」を判断するために有用であった。またモデル評価に関しては「求めた予測モデルがどれだけうまく Grade IV の好中球減少を分類できるか」を検討するために有効であった。種々の検討の結果、Grade IV の好中球減少の予測因子として、化学療法開始前の血小板数、肝機能検査の一つである ALT 値およびプロトンポンプ阻害薬内服の有無が有用であることが示唆された。その陽性予測値は 92% と高く、DCF 療法における Grade IV の好中球減少予測に十分利用可能である。

第 I 章で行った疫学研究には時間的な概念が存在していなかった。すなわち、癌化学療法レジメンの種類により、好中球減少症の発現時期はある程度予測可能である。そこで第 II 章では、発現時期の予測が困難な、カペシタビン療法における手足症候群 (Hand-Foot-Syndrome; HFS) に関する予測因子について検討を行った。カペシタビンは乳癌、大腸癌、胃癌等に使用されているフッ化ピリミジン系抗癌薬であるが、代表的な副作用に HFS があり、カペシタビン治療に伴い約 50% に発現するとされている。しかし、HFS の発現時期および予測因子に関しては明確な見解は得られていない。そこで、HFS 発現における時間依存リスク因子の存在を探るため、COX 比例ハザードモデル、とくにカプランマイヤー曲線下面積でリスク因子を検討した。その結果、カペシタビン内服後 60-230 日までは、化学療法開始前のヘモグロビン値が HFS 発現に対して有意に相関することが示唆された。ハザード比が一定でないことに注目すると、任意区間においてのみ HFS 発現にヘモグロビン値が関与している結果となり、リスク因子が観察期間中に変化することが推察された。またモデル評価では、年齢とヘモグロビン値の相関関係を分位点回帰により考察し、それぞれの分位点における HFS の分類能力である F 値 (Precision および Recall の調和平均) を求めた。さらに double cross validation にて F 値が最も大きくなるモデルを、汎化能力の高いモデルと評価した。こうした一連の解析により、年齢を合わせて考慮することでモデルの予測能力が高くなる可能性があること、さらに医療上の戦略を加味すること等により一層有用な予測結果が得られることが示された。これらの結果から、HFS に対するマネージメントは画一的であるべきではなく、様々な条件に応じて適宜変化させることで、より適切な医療上の対応に繋げることが可能であることが示唆された。

以上、癌化学療法による副作用の重篤度や発現時期に関しては、効果量を用いたモデルの構築によって、癌化学療法前の各種検査値に基づく予測精度が向上することが示された。また、副作用発現の予測性能評価には **double cross validation** が有効であった。本研究で得られた知見を基にモデル構築と評価を行うことによって、比較的小さなサンプルサイズの臨床情報からであっても、薬物治療の有効性や安全性の患者個別化予測が可能になることが示された。

論文審査の結果の要旨

癌化学療法副作用は、医療上のさまざまな困難を引き起こし、さらには治療の中断や患者 QOL の低下をも招来し得る重大な要因である。もし副作用の重篤度や発現時期等を精確に予測できれば、適切な医療費に基づく合理的予防策を講じることができ、より安全で苦痛の少ない最適な治療が可能になる。

この度、本論文提出者（以下、提出者という）は、コンピュータにおけるプログラミングの技術を修得し、これを統計解析に応用し、本論文の研究を完成させた。その際、副作用等の予測に関して、通常行われている単変量及び多変量解析のみでは、医療現場での使用に耐え得る、精度の高い予測は困難であることを喝破し、新たに、効果量を基盤とし、さらにモデル評価の手法を駆使した、独自の解析を発展させるに至った。本論文は、医療現場における癌化学療法に関するデータを、このような独自の手法でさまざまに解析することにより、臨床上有用な、精度の高い副作用予測が可能になることを実証したものである。その内容は難解ではあるが、充実しており、基礎となった論文 2 つ（参考論文を含めれば 3 つ）は、いずれも審査を経て国際専門誌に掲載されている。

本論文においては、2 種類の癌化学療法レジメンでの治療データに対し、レトロスペクティブ(後方視的)解析を行った。

まず 1 つ目の解析（第 I 章）では、食道癌に対するドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル併用療法(DCF 療法)のデータ（ $n = 73$ ）を解析した。この療法の副作用としては、Grade IV とされる重度の好中球減少が 50 % 以上に発現するとの報告があり、この副作用への対応は、感染症リスクの観点からも重要である。そこで、この副作用を引き起こすリスク因子について、仮説検定に加え、効果量、モデル評価およびベイズ推定を用いて検討した。予測因子を種々に検討した結果、(i) 化学療法開始前の血小板数、(ii) 肝機能検査の一つである ALT 値、(iii) プロトンポンプ阻害薬内服の有無の 3 因子が、Grade IV 好中球減少の予測因子として有用であることが示された。この 3 因子モデルの陽性予測値は 92 % に至り、実際の臨床場面でも十分活用できるレベルとなった。

2 つ目の解析（第 II 章）では、第 I 章の癌化学療法レジメンでの好中球減少の発現時期がほぼ一定であったのとは対照的に、副作用発現の時期が予測困難である、カペ

シタビン療法における手足症候群（Hand-Foot-Syndrome; HFS）を対象に、その予測因子を検討した（ $n = 52$ ）。カペシタビンは乳癌、大腸癌、胃癌等に使用されるフッ化ピリミジン系抗癌薬であるが、その代表的副作用である HFS は、約 50% に発現するとされている。提出者は、COX 比例ハザードモデルの適用が困難な臨床データに対して Kaplan-Meier 曲線下面積を用いたリスク因子の検討を行い、カペシタビン内服後 60-230 日では、化学療法開始前のヘモグロビン値が HFS 発現に有意に相関することを示し、さらに観察期間中にリスク因子が変化することを推察した。そこで引き続き、年齢とヘモグロビン値の相関関係を分位点回帰により考察し、それぞれの分位点における分類能力である F 値（Precision および Recall の調和平均）を求め、さらに double cross validation にて F 値が最も大きくなるモデルを汎化能力の高いモデルと評価する等の解析手法を駆使して解析を進めた。その結果、（i）ヘモグロビン値に加えて年齢をも考慮することで予測能力が一層高くなること、（ii）偽陽性を極力減らした方が良いのか、あるいは偽陰性を極力なくすべきなのか、等の医療現場の要請をも加味した実用に耐え得る予測も可能であること、を実証した。

本論文は、効果量等を用いたモデルを構築し、そのモデルにより得られるデータを double cross validation 等を用いて評価するという手法によって、（i）癌化学療法における副作用の重篤度や発現時期を、化学療法開始前の各種検査値等のデータを基に、実際の医療現場でも使用可能な高い精度で予測できること、（ii）比較的小さなサンプルサイズの臨床情報からであっても、薬物治療の有効性や安全性に関する信頼性の高い患者個別化予測が可能であること、を明らかにしたものである。このように、医療の現場を大いに裨益する新しいデータ解析手法を導き出した点で、本論文は高く評価できる。

以上、上記の論文は、博士(薬学)論文として適当と判断する。