

博士論文

食道がん化学療法後の好中球減少症予測モデル構築に関する研究

2025 年

菅谷 修平

千葉大学大学院 医学薬学府

先端医学薬学専攻

目次

略語表.....	2
1 序論.....	5
2 方法.....	8
2-1 対象患者.....	8
2-2 使用する変数と前処理.....	8
2-3 統計解析.....	9
3 結果.....	11
3-1 患者背景.....	11
3-2 トレーニングコホートによる予測モデルの構築.....	11
3-3 予測精度の検証.....	12
3-4 ノモグラムの構築.....	12
4 考察.....	22
5 結論.....	27
6 引用文献.....	28
7 主論文目録.....	36
8 謝辞.....	37
9 主査、副査名.....	38

略語表

ALB, albumin

ALT, alanine aminotransferase

AMY, amylase

AST, aspartate aminotransferase

AUC, area under the receiver operating characteristic

Baso, basophil

BSA, body surface area

BUN, blood urea nitrogen

Ca, calcium

CDDP, cisplatin

ChE, cholinesterase

CK, creatine kinase

Cl, chloride

CRE, creatinine

CRP, c-reactive protein

D-BIL, direct bilirubin

DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase

Eosino, eosinophil

γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase

FN, febrile neutropenia

5-FU, 5-fluorouracil

GLMMLasso, generalized linear mixed model with Lasso penalization

HCT, hematocrit

HGB, hemoglobin

K, potassium

Lasso, least absolute shrinkage and selection operator

LDH, lactate dehydrogenase

LV, leucovorin

Lympho, lymphocyte

Mono, monocyte

Na, sodium

Neut, neutrophil

PLT, platelet

T-BIL, total bilirubin

TP, total protein

UA, uric acid

1 序論

食道がんは、消化器がんの中でも最も悪性度の高いがんの一つである[1]。食道がん術前、切除不能・再発に対する化学療法として、シスプラチン

(CDDP) と 5-フルオロウラシル (5-FU) の併用療法(FP 療法)が一般的に行われている。また、5-FU の抗腫瘍効果を高めるために、ロイコボリン (LV) を併用することもあり、その際は副作用も増強することが予想される[2]。化学療法に伴う主な用量制限毒性として好中球減少がある。好中球減少症は発熱性好中球減少症 (FN) に移行しやすく致死的な感染症のリスクとなるため、最も重要な副作用と考えられている。重篤な好中球減少症を事前に予測し重症化を予防することは感染症による生命危機の回避、治療計画の順守につながる。よって、好中球減少症のリスクファクターを明らかとし、それらを用いた簡便な予測ツールを構築することが重要である。

これまで、食道がん化学療法による好中球減少症や FN のリスクファクターについて様々な報告があり、高齢や血小板低値、嘔声の有無等が指摘されている[3-5]。しかし、これらのリスクファクターから好中球減少症を予測することは以下の理由より困難である。第一に、これらのリスクファクターはロジスティック回帰により特定されている。ロジスティック回帰は、2 値問題に対する様々な予測因子の効果を推定するために広く用いられているが、使用データに

対しオーバーフィッティングしやすく他のデータセットに適用すると予測性能が低くなる傾向がある [6, 7]。第 2 に、先行研究では化学療法の最初のサイクルのデータしか解析していない。臨床では複数サイクルが実施されることが多く、各サイクルの影響を考慮した解析が望ましい。最後に、先行研究では個々のリスクファクターに対するオッズ比が報告されているが、オッズ比を用いて各患者における好中球減少症を発症する具体的な確率を評価することは困難である。

Lasso は回帰係数の推定の際に目的関数に罰則項を導入することでモデルへの過剰適合を抑制し、いくつかの回帰係数を 0 に推定するという特徴がある。よって多変量データを用いたモデルのオーバーフィッティングを避けつつ解釈可能性を向上させることができる [8]。しかし、Lasso は独立した観測データを前提とした分析に適用され、反復測定データに対しては個々の観測間の相関を考慮できないという課題がある。一方で GLMMLasso は一般化線形混合モデル (GLMM) と Lasso を組み合わせた手法であり、ランダム効果を導入することで反復測定データやクラスター化されたデータの相関を考慮できる。よって化学療法のような複数サイクルを投与する反復測定データに対し適応可能である。また、ノモグラムは視覚的に予測確率を計算できるツールである。好中球減少を予測するノモグラムとして、大腸がんのイリノテカンベースのレジメン

や前立腺がんのドセタキセル療法を対象とした報告[9, 10]があるが、食道がんを対象とした研究はない。

本研究ではロジスティック回帰、Lasso、GLMMLasso を比較し、食道がんFP療法後の好中球減少に対し、多変数の影響を考慮した予測性能の高い最適なモデルを開発することを目的とする。また、当該モデルに基づいて好中球減少の予測確率を計算可能なノモグラムを作成することを目的とする。

2 方法

2-1 対象患者

2011年1月～2021年3月の間に千葉大学医学部附属病院でFP療法を行った患者を対象（術前、術後、進行・再発）とし、後ろ向きに電子カルテより情報を抽出した。患者ごとに1～3サイクルの反復測定されたデータを取得した。各サイクルの化学療法前1週間以内の検査値等の必要な情報が得られなかった患者は除外した。FP療法はCDDPを1日目に80 mg/m²で1時間点滴静注、1～5日目に5-FUを800 mg/m²/日で点滴静注した。LVを使用する場合は、FP療法に加えLV 27 mg/bodyを1～5日目に1時間点滴静注した。

CDDPに対しては、従来型またはショートハイドレーションプロトコルが用いられた[11]。これらのレジメンは4週間ごとに繰り返した。各サイクルの化学療法後4週間以内に記録された最も低い好中球数を抽出し、好中球減少は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0に基づくグレード4の好中球減少（好中球数が500個/ μ L未満）と定義した。本研究は千葉大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：4028）。

2-2 使用する変数と前処理

説明変数として化学療法直前の年齢、体表面積（BSA）、ショートハイドレ

ーションの有無、CDDPの投与量、5-FUの投与量、LV使用の有無、また血清のバイオマーカーとしてAST、ALT、LDH、 γ -GTP、ChE、CK、AMY、T-BIL、D-BIL、TP、ALB、UA、BUN、CRE、Na、Cl、K、Ca、HGB、HCT、PLT、CRP、Neut、Eosino、Baso、Mono、Lymphoを選択した。データはトレーニングコホート（60%）とテストコホート（40%）にランダムに分割した。

2-3 統計解析

全ての統計解析はR (version 4.2.0; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。トレーニングコホートとテストコホート間の患者背景は、Fisherの正確確率検定とMann-WhitneyのU検定を用いて比較し、p値0.01未満を統計学的に有意とみなした。1サイクル目のトレーニングコホートを使用してロジスティック回帰(Logistic)、Stepwise法による変数選択後のロジスティック回帰(Stepwise)、ラッソ回帰(Lasso)を行った。Logisticはglm関数を用いて構築した。Stepwiseにおいてはstep関数を用いて赤池情報量基準(AIC)に基づき変数増加法により変数を選択した。Lassoはglmnet関数を用いて構築し、 λ はcv.glmnet関数によりdevianceに基づき設定した。GLMMLasso [12] は1~3サイクルの反復測定されたトレーニングコホートを用いて構築し、 λ はベイズ情報量規準(BIC)に基づき設定

した[13]。それぞれのモデルは連続値の説明変数を scale 関数により正規化し、学習後の回帰係数を比較した。予測性能はテストコホートにて AUC で評価した。ノモグラムは、トレーニングコホートを学習した GLMMLasso で選択された説明変数と回帰係数を用いて、rms パッケージにより作成した。ノモグラムは、Brier スコアによって予測確率の精度を評価した。

3 結果

3-1 患者背景

366 人(計 624 サイクル)の患者を対象とし、トレーニングコホート (n = 219 [計 385 サイクル]) とテストコホート (n = 147 [計 239 サイクル]) に分割した(Table 1)。

3-2 トレーニングコホートによる予測モデルの構築

Stepwise 法によるロジスティック回帰では、性別、BSA、LV の有無、CDDP の投与量、5-FU の投与量、LDH、ChE、UA、CRE、Ca、Neut がグレード 4 以上の好中球減少に関連する因子として選択された。Lasso の λ は deviance に基づき 0.024($\text{Log}(\lambda) = -3.72$)となり(Figure 1A)、変数は性別、LV の有無、CDDP の投与量、5-FU の投与量、ChE、UA、CRE、K、Ca、PLT、Neut が選択された(Figure 1B)

GLMMLasso の λ は BIC に基づき 11.38 となった(Figure 1C)。

GLMMLasso の変数として CDDP の投与量、5-FU の投与量、LV の有無、性別、ChE、PLT が選択された(Figure 1D) 。それぞれの回帰係数は standardized coefficient で示した(Table 2)。また最大値を 1 とした係数の絶対値の比率を Relative importance とし、棒グラフで示した(Figure 2)。すべてのモデルにおいて LV の有無、CDDP の投与量、5-FU の投与量、ChE、性別が

説明変数として選択された。LV 使用群において統計学的に有意差はない($p = 0.14$, Mann–Whitney U test)ものの女性と比較し男性の方が 5-FU の投与量が大きい傾向がみられた(Figure 3)。

3-3 予測精度の検証

Logistic、Stepwise、Lasso の予測モデルの 1 cycle のテストコホートにおける AUC を算出した(Figure 4A)。それぞれの AUC は Logistic (0.669)、Stepwise(0.697)、Lasso(0.751)、GLMMLasso(0.781)となり、GLMMLasso が最も予測精度が高かった。さらに 1、2、3 cycle それぞれのテストコホートに対する AUC は、GLMMLasso(0.781、0.704、0.900 : 実線)、Lasso(0.751、0.645、0.860 : 破線)となり、GLMMLasso は Lasso より良好な予測精度が得られた(Figure 4B)。

3-4 ノモグラムの構築

GLMMLasso の結果に基づいて選択された係数を用いて化学療法後 grade 4 好中球減少症を予測するノモグラムを作成した(Figure 5A)。ノモグラムの使い方は、それぞれの説明変数の計測値の場所にマークをして、その上部にある Points に垂線を引き点数に置き換える。得られたポイントをすべて加算して下から 2 段目の Total Points にマークする。さらに、その位置から下に垂線を引いて、好中球減少症の予測確率を得ることができる。また、ノモグラムのバリ

デーシヨンのためテストコホートにおけるキャリブレーションプロットを作成した(Figure 5B)。ノモグラムの Brier スコアは 0.139 を示した。

Table 1 Patient characteristics

	Cycle 1			Cycle 2			Cycle 3		
	Training cohort (n = 219)	Test cohort (n = 147)	p- value	Training cohort (n = 115)	Test cohort (n = 65)	p- value	Training cohort (n = 51)	Test cohort (n = 27)	p-value
Age, years	69 (62, 74)	70 (65, 76)	0.21 ^b	69 (62, 74)	73 (66, 77)	0.05 ^b	71 (63, 74)	72 (68, 76)	0.26 ^b
Sex (female) (%)	29 (13)	24 (16)	0.45 ^a	13 (11)	10 (15)	0.49 ^a	7 (14)	4 (15)	1 ^a
Body surface area (m ²)	1.6 (1.5, 1.7)	1.6 (1.5, 1.7)	0.61 ^b	1.6 (1.5, 1.7)	1.6 (1.5, 1.7)	0.79 ^b	1.6 (1.5, 1.7)	1.6 (1.5, 1.7)	0.77 ^b
CDDP (mg/m ²)	79 (74, 80)	78 (64, 80)	0.14 ^b	66 (63, 80)	64 (63, 78)	0.08 ^b	64 (63, 80)	64 (57, 65)	0.11 ^b
5-fluorouracil (mg/m ²)	779 (762, 790)	779 (755, 792)	0.81 ^b	757 (619, 788)	657 (621, 788)	0.65 ^b	634 (593, 780)	629 (619, 732)	0.99 ^b
Leucovorin use (yes) (%)	114 (52)	82 (56)	0.52 ^a	42 (37)	19 (29)	0.41 ^a	18 (35)	5 (19)	0.19 ^a
Short hydration (yes) (%)	121 (55)	76 (52)	0.52 ^a	87 (76)	50 (77)	1 ^a	45 (88)	24 (89)	1 ^a
Aspartate aminotransferase (IU/L)	21 (17, 28)	21 (17, 25)	0.59 ^b	19 (15, 25)	19 (16, 24)	0.93 ^b	19 (16, 25)	20 (17, 30)	0.4 ^b
Alanine aminotransferase (IU/L)	17 (12, 29)	16 (13, 23)	0.27 ^b	14 (10, 23)	14 (11, 18)	0.81 ^b	15 (11, 19)	13 (11, 17)	0.66 ^b
Lactate dehydrogenase (IU/L)	180 (157, 217)	186 (165, 214)	0.25 ^b	187 (166, 214)	189 (161, 214)	0.8 ^b	188 (162, 208)	199 (171, 231)	0.22 ^b
Gamma-glutamyl transpeptidase (IU/L)	37 (23, 68)	35 (25, 59)	0.78 ^b	37 (23, 65)	36 (29, 73)	0.64 ^b	33 (24, 67)	46 (28, 90)	0.11 ^b
Cholinesterase (IU/L)	235 (200, 273)	243 (203, 295)	0.12 ^b	226 (201, 264)	252 (215, 278)	0.05 ^b	239 (211, 293)	258 (227, 294)	0.45 ^b
Creatine kinase (IU/L)	52 (33, 82)	56 (39, 81)	0.18 ^b	49 (34, 67)	64 (43, 89)	0.01 ^b	51 (40, 75)	88 (55, 128)	0.01 ^b
Amylase (IU/L)	73 (56, 97)	71 (52, 96)	0.32 ^b	81 (56, 101)	81 (57, 93)	0.8 ^b	83 (62, 106)	77 (54, 95)	0.42 ^b
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4, 0.8)	0.6 (0.5, 0.8)	0.82 ^b	0.5 (0.4, 0.6)	0.6 (0.4, 0.7)	0.08 ^b	0.5 (0.4, 0.7)	0.6 (0.45, 0.8)	0.13 ^b
Direct bilirubin (mg/dL)	0.1 (0, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.71 ^b	0.1 (0, 0.1)	0.1 (0, 0.1)	0.02 ^b	0.1 (0, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.04 ^b

Total protein (g/dL)	6.6 (6.3, 7)	6.6 (6.4, 7)	0.44 ^b	6.5 (6, 6.8)	6.6 (6.2, 6.8)	0.16 ^b	6.6 (6.2, 6.8)	6.6 (6.3, 6.9)	0.62 ^b
Albumin (mg/dL)	3.7 (3.3, 4)	3.7 (3.4, 4.1)	0.38 ^b	3.6 (3.3, 3.9)	3.7 (3.4, 4)	0.21 ^b	3.8 (3.5, 3.9)	3.8 (3.6, 4.1)	0.67 ^b
Uric acid (mg/dL)	4.9 (3.7, 5.9)	4.9 (4.1, 6)	0.26 ^b	4.7 (3.6, 5.6)	5 (4.4, 5.8)	0.03 ^b	5 (4.2, 6)	5.3 (4.9, 6.1)	0.17 ^b
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14 (11, 17)	14 (11, 17)	0.9 ^b	15 (12, 17)	15 (13, 19)	0.34 ^b	15 (13, 18)	15 (13, 19)	0.97 ^b
Creatinine (mg/dL)	0.73 (0.63, 0.84)	0.75 (0.63, 0.89)	0.14 ^b	0.76 (0.66, 0.91)	0.78 (0.68, 0.88)	0.78 ^b	0.74 (0.67, 0.89)	0.86 (0.73, 0.98)	0.11 ^b
Sodium (mEq/L)	139 (137, 140)	139 (138, 141)	0.12 ^b	140 (138, 141)	140 (138, 142)	0.47 ^b	140 (138, 141)	141 (141, 142)	0.01 ^b
Potassium (mEq/L)	4.3 (4.1, 4.6)	4.2 (4.1, 4.5)	0.09 ^b	4.3 (4.1, 4.5)	4.3 (4.1, 4.5)	0.75 ^b	4.4 (4.2, 4.7)	4.2 (4.1, 4.4)	0.07 ^b
Chloride (mEq/L)	104 (102, 106)	105 (103, 107)	0.06 ^b	105 (103, 107)	106 (103, 107)	0.41 ^b	106 (104, 107)	106 (105, 108)	0.25 ^b
Calcium (mg/dL)	9.1 (8.8, 9.4)	9.1 (8.8, 9.4)	0.71 ^b	9 (8.7, 9.3)	9 (8.7, 9.4)	0.83 ^b	9.1 (8.9, 9.5)	9 (8.9, 9.3)	0.32 ^b
Hemoglobin (g/dL)	12 (11, 13)	12 (12, 13)	0.16 ^b	11 (10, 12)	12 (11, 12)	0.19 ^b	11 (10, 12)	12 (11, 12)	0.55 ^b
Hematocrit (%)	37 (33, 40)	37 (35, 40)	0.2 ^b	34 (31, 37)	35 (31, 37)	0.31 ^b	34 (31, 37)	35 (32, 37)	0.74 ^b
Platelets (×1000/μL)	234 (186, 292)	218 (177, 278)	0.04 ^b	240 (189, 298)	223 (182, 270)	0.14 ^b	222 (191, 272)	225 (159, 253)	0.24 ^b
C-reactive protein (mg/dL)	0.3 (0.1, 1.4)	0.3 (0.1, 1.1)	0.99 ^b	0.21 (0.085, 1)	0.1 (0.05, 0.6)	0.18 ^b	0.16 (0.05, 0.5)	0.2 (0.07, 0.71)	0.45 ^b
Neutrophils (/μL)	3790 (2730, 5340)	3920 (3130, 5410)	0.33 ^b	3460 (2620, 5470)	3550 (2760, 4480)	0.43 ^b	3850 (2740, 4930)	2950 (2160, 4220)	0.04 ^b
Eosinophils (/μL)	111 (61, 199)	119 (69, 182)	0.85 ^b	56 (21, 133)	55 (27, 111)	0.77 ^b	62 (37, 129)	72 (20, 147)	0.97 ^b
Basophils (/μL)	21 (11, 39)	21 (12, 31)	0.84 ^b	22 (12, 39)	22 (12, 39)	0.78 ^b	23 (13, 40)	21 (11, 41)	0.9 ^b
Monocytes (/μL)	420 (301, 549)	403 (310, 528)	0.97 ^b	428 (334, 551)	405 (330, 510)	0.37 ^b	429 (338, 586)	360 (274, 438)	0.05 ^b
Lymphocytes (/μL)	1050 (761, 1470)	1150 (801, 1500)	0.25 ^b	1030 (705, 1490)	1140 (726, 1530)	0.24 ^b	956 (710, 1460)	979 (674, 1330)	0.87 ^b
Grade 4 neutropenia (yes) (%)	44 (20)	45 (31)	0.53 ^a	10 (9)	3 (5)	0.38 ^a	4 (8)	2 (7)	1 ^a

Descriptive statistics are shown as the median (interquartile range)

^aFisher's exact test; ^bMann-Whitney *U* test

Table 2 Standardized coefficients for the four models

	Logistic	Stepwise	Lasso	GLMMLasso
Age, years	-0.58			
Sex (female)	-1.9	-1.5	-0.43	-0.053
Body surface area	-1	-0.55		
Leucovorin use (yes)	2.6	2.7	1.6	0.79
CDDP	0.76	0.81	0.17	0.3
5-fluorouracil	1.4	1.3	0.54	0.61
Aspartate aminotransferase	0.023			
Alanine aminotransferase	-0.61			
Lactate dehydrogenase	0.41	0.3		
Gamma-glutamyl transpeptidase	0.32			
Cholinesterase	-0.7	-0.4	-0.14	-0.13
Creatine kinase	-0.12			
Amylase	-0.38			
Total bilirubin	0.11			
Direct bilirubin	-0.19			
Total protein	0.68			
Albumin	-1.3			
Uric acid	-0.96	-0.84	-0.19	
Blood urea nitrogen	0.12			
Creatinine	1.6	1.3	0.29	
Sodium	0.15			
Potassium	0.18		-0.026	
Chloride	-0.079			
Calcium	-0.3	-0.28	-0.068	
Hemoglobin	1.6			
Hematocrit	-1.1			
Platelets	-0.46		-0.047	-0.078
C-reactive protein	-0.35			
Neutrophils	-0.56	-0.68	-0.1	
Eosinophils	0.037			
Basophils	-0.31			
Monocytes	-0.32			
Lymphocytes	0.033			
Short hydration (yes)	0.07			

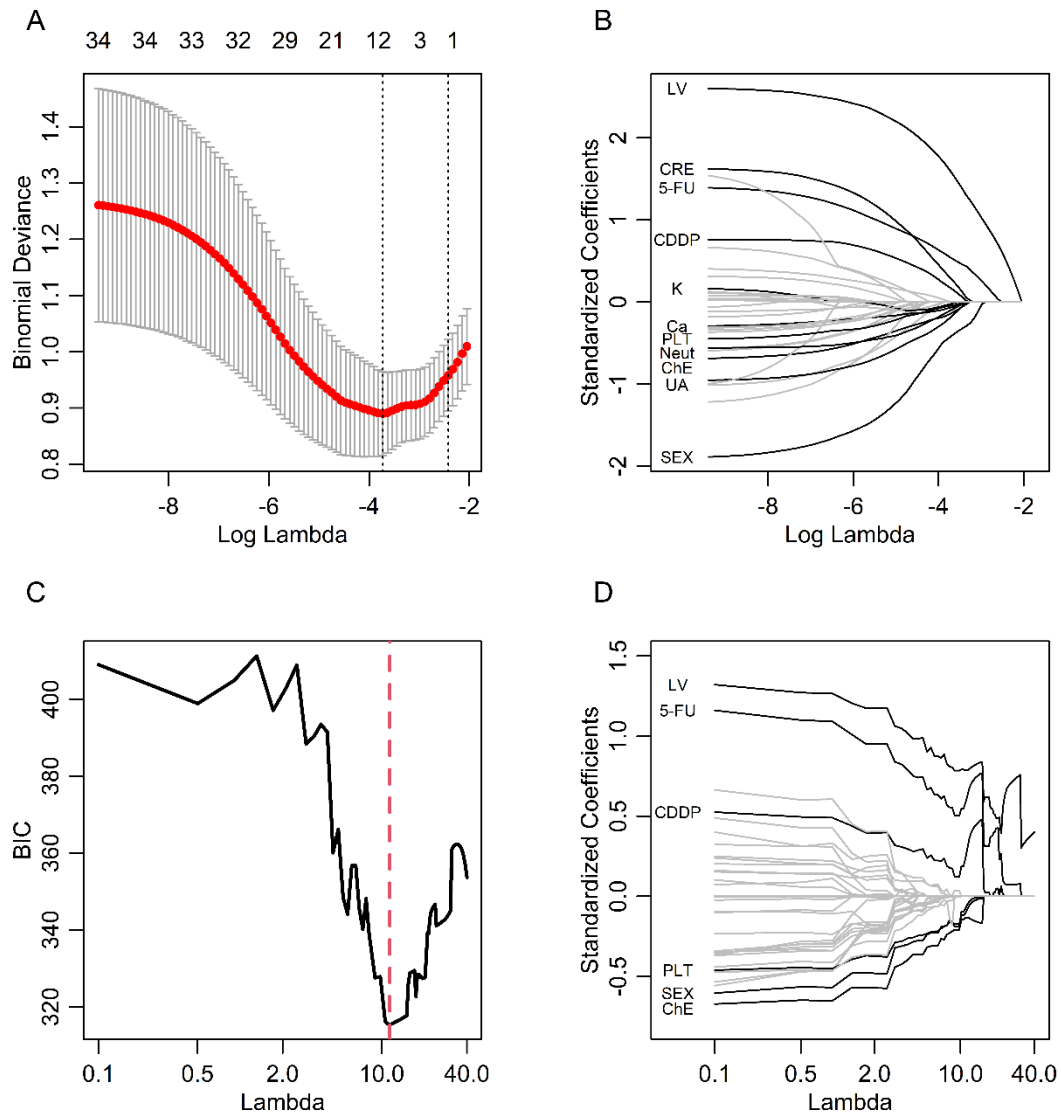


Figure. 1 Regularization path for Lasso and GLMMLasso. (A) Deviance of the Lasso for determination of the optimal tuning parameter, λ_{opt} . Two specific values are indicated by the vertical dotted lines. λ_{min} gives the minimum mean cross-validated error, while λ_{1se} gives the most regularized model such that the cross-validated error is within one standard error of the minimum. We used λ_{min} as λ_{opt} . (B) Coefficient paths for the Lasso. (C) Bayesian information criterion of the GLMMLasso for determination of the optimal tuning parameter λ_{opt} . (D) Coefficient paths for the GLMMLasso. BIC, Bayesian information criterion; LASSO, least absolute shrinkage and selection operator.

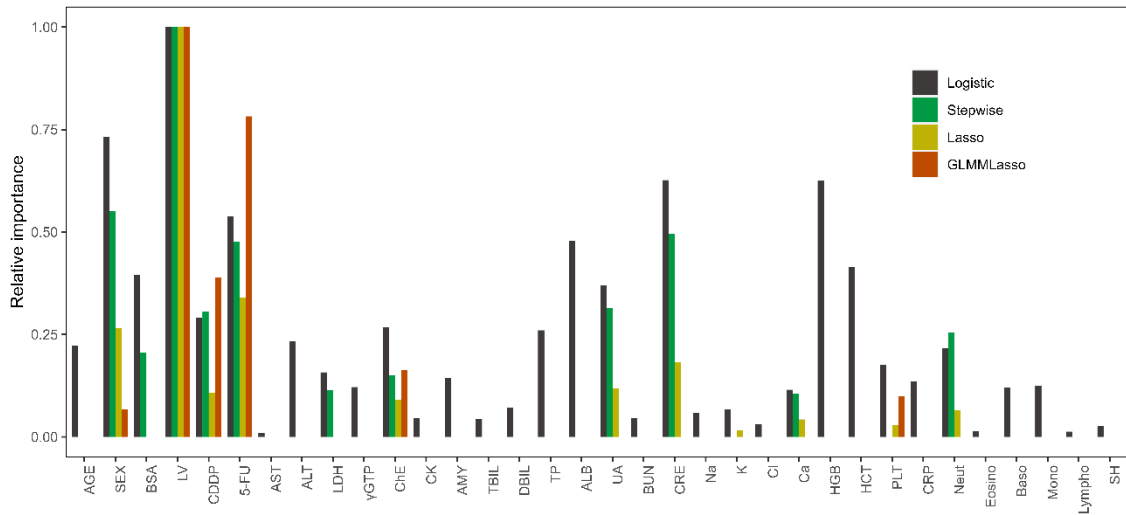


Figure. 2 Relative importance of variables for prediction of neutropenia calculated in the Logistic, Stepwise, Lasso, and GLMMLasso models. The importance of the variables is represented as a ratio of the highest value (i.e., leucovorin). γ GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; 5-FU, 5-fluorouracil; ALB, albumin; ALT, alanine aminotransferase; AMY, amylase; AST, aspartate aminotransferase; Baso, basophils; BSA body surface area; BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; CDDP, cisplatin; ChE, cholinesterase; CK, creatine kinase; Cl, chloride; CRE, creatinine; CRP, C-reactive protein; DBIL, direct bilirubin; Eosino, eosinophils; HCT, hematocrit; HGB, hemoglobin; K, potassium; LDH, lactate dehydrogenase; LV, leucovorin; Lympho, lymphocytes; Mono, monocytes; Na, sodium; Neut, neutrophils; PLT, platelets; SH, short hydration protocol; TBIL, total bilirubin; TP, total protein; UA, uric acid.

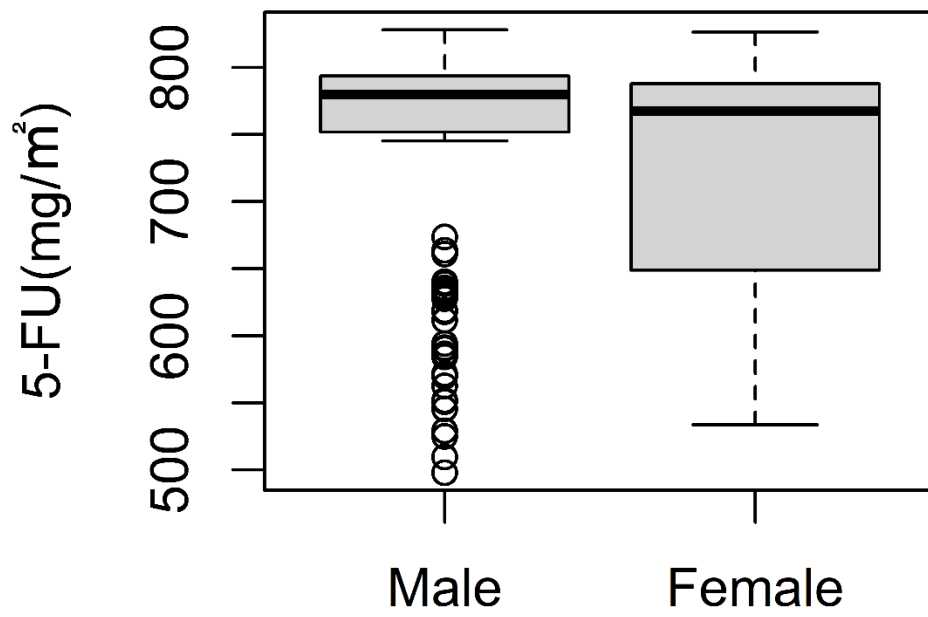


Figure. 3 Doses of 5-FU between men and women in LV using patients. P -value = 0.14 (Mann–Whitney U test).

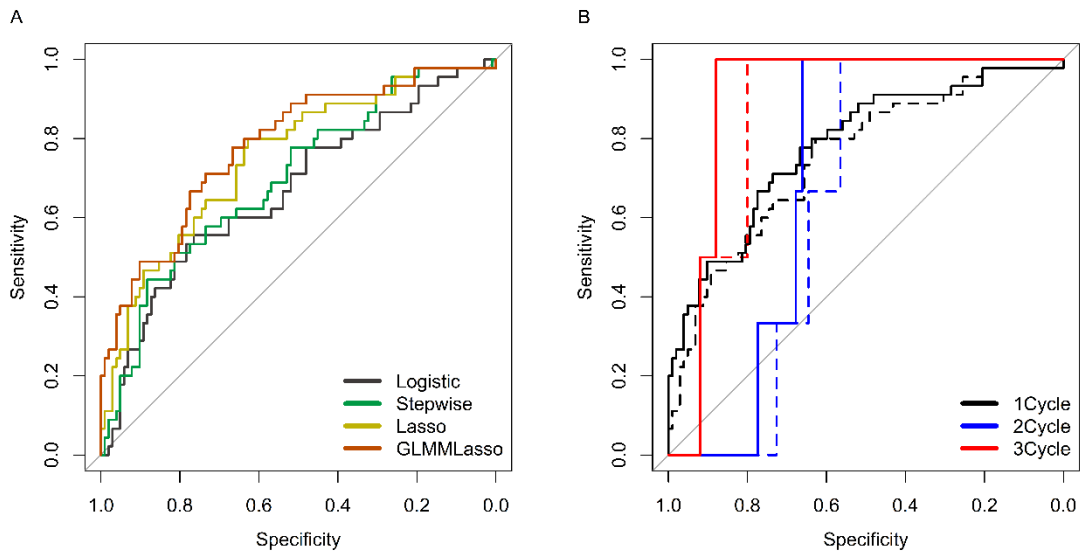


Figure. 4 Validation of the prediction performance of each model. (A) Receiver-operating characteristic curves derived from the Logistic, Stepwise, Lasso and GLMMLasso models. (B) Receiver-operating characteristic curves derived from Lasso and GLMMLasso for the first, second, and third cycles of chemotherapy. Dashed lines represent Lasso. Solid lines represent GLMMLasso.

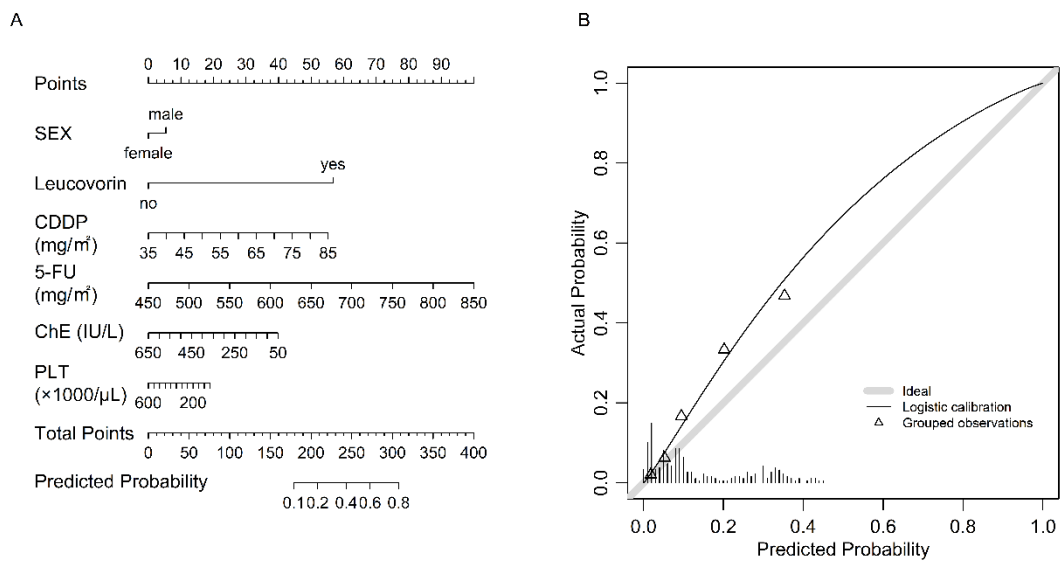


Figure. 5 Nomogram and the calibration plot for the GLMMLasso model. (A) Nomogram predicting the risk of neutropenia in the training cohort. (B) Calibration plot for the nomogram of the test cohort. The x-axis is the predicted probability of neutropenia and the y-axis is the actual probability. 5-FU, 5-fluorouracil; CDDP, cisplatin; ChE, cholinesterase; PLT, platelets

4 考察

本研究では Logistic、Stepwise、Lasso、GLMMLasso という 4 つのモデルを用いて化学療法後の好中球減少の予測を行った。説明変数すべてを使用した Logistic と比較し、変数選択を行った Stepwise の方がやや AUC が高かった。また、Lasso とステップワイズ法による変数選択は類似していたものの、Lasso の方が AUC は高かった。正則化は回帰係数の不必要な上昇を防ぐことで汎化性能が高まり、外部データに対する予測精度が向上することが知られている [6, 8]。本研究においても Lasso の正則化を弱めてロジスティック回帰に近づくと回帰係数が大きくなり、モデルの逸脱度 (deviance) が低下していることがわかる (Figure 1A)。また、Lasso は Stepwise と類似した変数選択を行っているが、Relative importance が比較的低値であった (Figure 2)。よって Lasso は正則化による汎化性の向上により、Stepwise と比較し予測精度が高くなったと考えられる。また GLMMLasso は Lasso よりテストコホートの 1~3 cycle のいずれにおいても良好な予測精度を示した (Figure 4B)。GLMMLasso は 1~3 cycle のトレーニングコホートにより cycle 間の変数の変化に伴う効果を学習している。Lasso と比較し 5-FU や CDDP の Relative importance が大きかったことから、2、3 cycle のような投与量を減量したデータを学習したことにより、より投与量の重要度を正確に見積もることができたと考えられる (Figure 2)。

食道がん化学療法後の好中球減少症またはFNのリスク因子として高齢、血小板低値、嘔声が報告されている[3-5]。また、その他の癌種の化学療法では性差やLVの使用、ALB、HGB、Mono、LDHといった様々な血清バイオマーカーが予測因子として報告されている[14-17]。さらに日常診療で得られるバイオマーカーを組み合わせることで、診断・予後予測精度の高いモデルを構築した例が報告されている[18]。そこで我々は既知のリスク因子だけでなく、臨床で得られる様々なバイオマーカーを用いてモデルを構築した。

GLMMLassoによって選択された変数はCDDPの投与量、5-FUの投与量、LVの有無、性別、ChE、PLTであった。好中球減少症はCDDPや5-FUにおける用量規制因子であり、今回の結果からもCDDPや5-FUの用量依存的に好中球減少症の発症確率が増加することが示唆された。また、LVはBiochemical Modulationにより5-FUのチミジル酸シンターゼ阻害を強め、DNA阻害を増強する[19]。5-FUにおけるGrade 3以上の白血球減少、下痢、口腔粘膜炎においてリスク因子としての報告もあり、本研究とも一致する結果となった[17]。性差において5-FUのクリアランスは男性より女性の方が10~20%低いことが報告されており、フッ化ピリミジン系薬剤における副作用頻度が女性で高くなる傾向が報告されている[20]。しかし本研究では逆の傾向がみられた。これはLVを使用していた群において、統計学的に有意差はないものの女性と比較し

男性の方が 5-FU の投与量が大きい傾向があったためと考えられる (Figure 3)。今回女性の被験者が少ないため、このような偏りが生じてしまったと考えられ、さらにサンプル数を増やして解析する必要がある。

PLT 低値は好中球減少や FN のリスク因子としての報告が複数あり、今回の結果と一致している [3, 21, 22]。多変量解析で自家末梢血幹細胞移植療法前の PLT 値が CD34+細胞（造血幹細胞）の採取量と相関していた報告や [23]、単変量解析で末梢血幹細胞移植における化学療法前の PLT 値がその後の白血球回復の予測因子となっていた報告がある [24]。よって PLT 低値は化学療法後の好中球回復が遅れ、好中球減少症になりやすい患者の予測因子となる可能性が示唆される。

ChE は ALB と同様に肝臓で合成される蛋白質であり、低栄養状態では肝臓への栄養供給の減少により低下するとされている [25]。ラットのモデルで low-protein diets を投与した群では regular diets を投与した群と比較し DPD 活性が低下し 5-FU 投与後のクリアランスが低下していた報告がある [26]。よって低栄養状態は好中球減少症のリスクが高くなることが推察される。栄養状態を示すバイオマーカーとして以前より ALB が用いられてきたが、近年の報告で ALB は炎症の重症度を反映する指標ではあるが栄養状態を示す指標ではないとされている [27]。食道がん術後 3、6、12 カ月の栄養状態を評価した報告では

ALBに変動は無い一方でBMIとChEが術後3カ月で低下し、その後徐々に回復していた[28]。ChEはALBより正確に食事摂取低下による低栄養状態を反映している可能性がある。食道がんは進行すると経口摂取が障害され、低栄養や体重減少をきたすことが多い。本研究において食事量は評価できていないものの、ChEは食事量低下による低栄養状態を反映し、好中球減少症のリスク因子として挙げられた可能性がある。

本研究ではGLMMLassoを用いることで、シンプルで予測精度の高いモデルを作成できた。また、ノモグラムの形で表現することで、臨床で簡便に利用可能なツールとすることができた。ノモグラムのキャリブレーションプロットはBrierスコアが0.139となり、良い予測性を示した。ノモグラムを日常診療で使用する際、投与直前に予測因子（性別、LVの有無、抗癌剤の投与量、ChE、PLT）を用いて予測確率を計算する。患者が一定以上の予測確率を示した場合、抗がん剤の減量や発熱時に使用する経口抗菌薬をあらかじめ処方しておく等の対応が可能となり、FNの重篤化予防につながる可能性がある。一方で抗がん剤の減量に伴う食道癌の予後への影響については報告が無く、本研究でも調査できていない。よって抗がん剤の減量については慎重に検討する必要がある。

本研究の限界として以下が挙げられる。(1) 抗がん剤の用量や血液検査デー

タなど後方視的に収集可能な情報のみを用いており、好中球減少症を正確に予測する能力は限定的である可能性がある。特に既報において嘔声は好中球減少のリスク因子としての報告があるが[3]、電子カルテの記載が不十分であり調査できなかった。(2) フルオロウラシルの代謝に関与する DPD のような遺伝子多型の情報や、各抗がん剤の血中濃度の情報を組み込むことで、予測性能を向上させる可能性がある。(3)すべてのデータは単一施設から抽出されたものであり、我々が使用したデータセットへのオーバーフィットしている可能性がある。したがって、大規模な外部データセットを用いて精度を評価することが望まれる。(4) 本研究では CDDP の累積投与量による影響を考慮していない。GLMMLasso において 1~3 cycle のデータを用いた(CDDP 累積投与量として、最大 240 mg/m²)。CDDP の累積投与量が 200 mg/m²以上と未満の群で好中球減少症の発症率に差がなかった報告があり [29, 30]、本研究では 1~3cycle 間において化学療法の累積投与量は好中球減少症に影響しないと仮定した。累積投与の影響を考慮するためにはサイクル毎に十分なサンプル数を集めて解析する必要がある。

5 結論

本研究において、GLMMLasso を用いることで従来のロジスティック回帰と比較し初回以降にも適応可能な汎化性能・予測精度の高い好中球減少症予測モデルを作成した。また日常臨床で簡便に使用可能な視覚的にリスクを計算できるノモグラムを示した。本ノモグラムにより好中球減少症の予測確率を評価することができ、FN の重篤化予防への貢献が期待される。

6 引用文献

1. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V (2020) Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors Clinical Journal of Gastroenterology 13: 1010-1021.
<https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
2. Feliu J, González Barón M, García Girón C, Espinosa E, Vicent JM, Gómez Navarro J, Berrocal A, Ordóñez A, Vilches Y, de Castro J, Díaz J (1996) Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. ONCOPAZ Cooperative Group, Spain Am J Clin Oncol 19: 577-580.
<https://doi.org/10.1097/00000421-199612000-00009>
3. Kogo M, Watahiki M, Sunaga T, Kaneko K, Yoneyama K, Imawari M, Kiuchi Y (2011) Analysis of the risk factors for myelosuppression after chemoradiotherapy involving 5-fluorouracil and platinum for patients with esophageal cancer Hepatogastroenterology 58: 802-808.
4. Ohkura Y, Ueno M, Udagawa H (2019) Risk factors for febrile neutropenia and effectiveness of primary prophylaxis with pegfilgrastim in patients with esophageal cancer treated with docetaxel, cisplatin, and

5-fluorouracil World J Surg Oncol 17: 125.

<https://doi.org/10.1186/s12957-019-1665-x>

5. Nomura H, Hatogai K, Maki Y, Mochizuki N, Tanaka M, Saito S, Daiko H, Kojima T, Kawasaki T (2020) Risk factors for febrile neutropenia in neoadjuvant docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer Support Care Cancer 28: 1849-1854.

<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05001-x>

6. McNeish DM (2015) Using Lasso for Predictor Selection and to Assuage Overfitting: A Method Long Overlooked in Behavioral Sciences Multivariate Behav Res 50: 471-484.

<https://doi.org/10.1080/00273171.2015.1036965>

7. Pregibon D (1981) Logistic Regression Diagnostics The Annals of Statistics 9: 705-724. <https://doi.org/10.1214/aos/1176345513>

8. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R (2010) Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent Journal of statistical software 33: 1.

9. Ichikawa W, Uehara K, Minamimura K, Tanaka C, Takii Y, Miyauchi H, Sadahiro S, Fujita K, Moriwaki T, Nakamura M, Takahashi T, Tsuji A,

- Shinozaki K, Morita S, Ando Y, Okutani Y, Sugihara M, Sugiyama T, Ohashi Y, Sakata Y (2015) An internally and externally validated nomogram for predicting the risk of irinotecan-induced severe neutropenia in advanced colorectal cancer patients Br J Cancer 112: 1709-1716. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.122>
10. Hirasawa Y, Nakashima J, Sugihara T, Takizawa I, Gondo T, Nakagami Y, Horiguchi Y, Ohno Y, Namiki K, Ohori M, Tachibana M (2017) Development of a Nomogram for Predicting Severe Neutropenia Associated With Docetaxel-Based Chemotherapy in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Clin Genitourin Cancer 15: 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.05.012>
11. Sakaida E, Iwasawa S, Kurimoto R, Ebata T, Imai C, Oku T, Sekine I, Tada Y, Tatsumi K, Takiguchi Y (2016) Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study Jpn J Clin Oncol 46: 370-377. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv203>
12. Groll A (2017) glmLasso: Variable selection for generalized linear mixed models by L1-penalized estimation R package version 1: 25.

13. Groll A, Tutz G (2014) Variable selection for generalized linear mixed models by L 1-penalized estimation *Statistics and Computing* 24: 137-154.
14. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D (2000) A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Leuk Lymphoma* 37: 351-360.
<https://doi.org/10.3109/10428190009089435>
15. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, Loizidou A, Barette M, Costantini S, Delmelle M, Dubreucq L, Vekemans M, Ferrant A, Bron D, Paesmans M (2009) A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies *Ann Oncol* 20: 513-519.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdn655>
16. Makihara RA, Makino Y, Yamamoto N, Yokote N, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto H (2012) Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy *Jpn J Clin Oncol* 42: 1187-1191.

<https://doi.org/10.1093/jjco/hys170>

17. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M (2008) Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group *J Clin Oncol* 26: 2131-2138.

<https://doi.org/10.1200/jco.2006.10.4182>

18. Kawakami E, Tabata J, Yanaihara N, Ishikawa T, Koseki K, Iida Y, Saito M, Komazaki H, Shapiro JS, Goto C, Akiyama Y, Saito R, Takano H, Yamada K, Okamoto A (2019) Application of Artificial Intelligence for Preoperative Diagnostic and Prognostic Prediction in Epithelial Ovarian Cancer Based on Blood Biomarkers *Clin Cancer Res* 25: 3006-3015.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3378>

19. Raghunathan K, Priest DG (1999) Modulation of fluorouracil antitumor activity by folic acid in a murine model system *Biochem Pharmacol* 58:

835-839. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00157-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00157-4)

20. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M, Renee N, Schneider M, Demard F (1992) Influence of sex and age on

fluorouracil clearance J Clin Oncol 10: 1171-1175.

<https://doi.org/10.1200/jco.1992.10.7.1171>

21. Armstrong TS, Cao Y, Scheurer ME, Vera-Bolaños E, Manning R, Okcu MF, Bondy M, Zhou R, Gilbert MR (2009) Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors Neuro Oncol 11: 825-832. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-120>
22. Uchida M, Yamaguchi Y, Hosomi S, Ikesue H, Mori Y, Maegawa N, Takano A, Sato Y, Hosohata K, Muroi N, Tomii K, Hashida T, Nakamura T (2020) Risk Factors for Febrile Neutropenia Induced by Docetaxel Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Biol Pharm Bull 43: 1235-1240. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00266>
23. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT (2010) Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation J Clin Apher 25: 280-286. <https://doi.org/10.1002/jca.20246>
24. Nieboer P, de Vries EG, Vellenga E, van der Graaf WT, Mulder NH, Sluiter WJ, de Wolf JT (2004) Factors influencing haematological

- recovery following high-dose chemotherapy and peripheral stem-cell transplantation for haematological malignancies; 1-year analysis Eur J Cancer 40: 1199-1207. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.029>
25. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F (2013) Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature J Cachexia Sarcopenia Muscle 4: 31-39. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0083-5>
26. Davis LE, Lenkinski RE, Shinkwin MA, Kressel HY, Daly JM (1993) The effect of dietary protein depletion on hepatic 5-fluorouracil metabolism Cancer 72: 3715-3722. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931215\)72:12<3715::aid-cnrcr2820721225>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3715::aid-cnrcr2820721225>3.0.co;2-w)
27. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, Jensen GL (2021) The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper Nutr Clin Pract 36: 22-28. <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>
28. Ishii K, Tsubosa Y, Niihara M, Akai T, Soneda W (2019) Changes in the nutritional status of elderly patients after esophagectomy Esophagus 16: 408-412. <https://doi.org/10.1007/s10388-019-00681-0>

29. Gundog M, Basaran H, Bozkurt O, Eroglu C (2020) A comparison of cisplatin cumulative dose and cisplatin schedule in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma Braz J Otorhinolaryngol 86: 676-686.
<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.04.008>
30. Jiang YT, Chen KH, Yang J, Liang ZG, Li L, Qu S, Zhu XD (2022) Efficiency of high cumulative cisplatin dose in high- and low-risk patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma Cancer Med 11: 715-727. <https://doi.org/10.1002/cam4.4477>

7 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による

1. Shuhei Sugaya, Masashi Uchida, Takaaki Suzuki, Eiryō Kawakami, Itsuko Ishii. Development of a robust predictive model for neutropenia after esophageal cancer chemotherapy using GLMMLasso. International Journal of Clinical Pharmacy. 2024 Nov 21. doi: 10.1007/s11096-024-01836-5. Online ahead of print

8 謝辞

本研究を遂行するにあたり、懇篤なるご指導ご鞭撻を賜りました千葉大学医学部附属病院 教授・薬剤部長 石井伊都子先生に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に関する有益なご指導とご助言を賜りました、千葉大学大学院医学研究院人工知能 (AI) 医学 教授 川上英良先生、山梨大学医学部附属病院 特任教授・薬剤部長 鈴木貴明先生、千葉大学医学部附属病院 准教授・副薬剤部長 山崎伸吾先生、千葉大学医学部附属病院薬剤部 内田雅士先生に深く感謝の意を表します。

本論文作成にあたり多大なご協力をいただきました千葉大学医学部附属病院薬剤部の皆様に深く感謝申し上げるとともに、支えてくれた家族に感謝します。

9 主査、副査名

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された以下の審査委員により行われた。

主査：千葉大学教授（薬学研究院）

薬学博士 畠山浩人

副査：千葉大学教授（薬学研究院）

薬学博士 上原知也

副査：千葉大学教授（薬学研究院）

薬学博士 佐藤信範