

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年3月24日(24.03.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/042805 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/84 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057005
- (22) 国際出願日: 2015年3月10日(10.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-187170 2014年9月15日(15.09.2014) JP
- (71) 出願人: 株式会社レナテック (RENATECH CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2591114 神奈川県伊勢原市高森4-19-15 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者: 稲垣 精一 (INAGAKI, Seichi); 〒2591114 神奈川県伊勢原市高森4-19-15 株式会社レナテック内 Kanagawa (JP). 岡本 直幸 (OKAMOTO, Naoyuki); 〒2591114 神奈川県伊勢原市高森4-19-15 株式会社レナテック内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 泉 克文 (IZUMI, Katsufumi); 〒1770052 東京都練馬区関町東2-6-15-203 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: CANCER EVALUATION METHOD AND CANCER EVALUATION SYSTEM

(54) 発明の名称: 癌評価方法及び癌評価システム

(図1) 本発明の癌評価方法の基本原理 AA

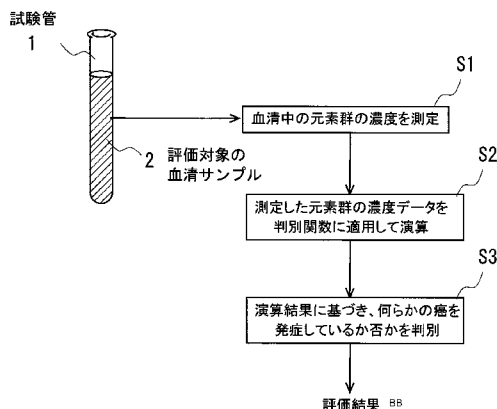


FIG. 1:
AA Basic principle of cancer evaluation method of the invention
BB Results of evaluation
1 Test tube
2 Serum sample to be evaluated
S1 Measure the concentrations of elements in serum
S2 Assign data on the measured concentrations of the elements to a determination function to perform a calculation
S3 Determine whether or not any type of cancer is developed on the basis of the results of the calculation

(57) Abstract: Provided is a cancer evaluation method which enables the highly accurate estimation of the risk of suffering from cancer in a subject, does not have disadvantages of early degeneration and high cost which are normally associated with a method utilizing an amino acid concentration in blood, and can be readily applied to a mass medical examination. The method comprises: step S1 of measuring the concentrations of elements of interest in a serum sample 2 collected from a subject; step S2 of assigning the data on the measured concentrations of the elements to a predetermined determination function to perform a calculation; and step S3 of determining whether or not any type of cancer is developed in the subject on the basis of the calculation results that are obtained using the data on the concentrations and the determination function. The determination is carried out in accordance with the balance (pattern) of the concentrations of the elements. It is preferred that the elements are 7 elements, i.e., S, P, Mg, Zn, Cu, Ti and Rb, or 16 elements, i.e., Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn and S.

(57) 要約: 高精度で対象者の癌罹患リスクを推定できると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がなく、集団検診にも容易に適用可能な癌評価方法を提供する。対象者から採取した血清サンプル2中の評価用元素群の濃度を測定するステップS1と、測定された前記元素群の濃度データを所定の判別関数に適用して演算するステップS2と、前記濃度データと前記判別関数を用いて得た演算結果に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているかを判別するステップS3とを備える。判別は前記元素群の濃度バランス(パターン)に応じて行

う。好ましくは、前記元素群がS, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種、またはNa, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種とされる。

明 細 書

発明の名称： 癌評価方法及び癌評価システム

技術分野

[0001] 本発明は、癌評価方法及び癌評価システムに関し、さらに言えば、人の血清中に含まれる元素群の濃度バランス（評価用元素群の濃度間の相関関係）を利用した癌評価方法及び癌評価システムに関する。

背景技術

[0002] 癌の診断法としては、直接視たり触ったりする方法（触診、内視鏡検査等）や、体内を映し出した画像で判断する方法（X線撮影、CT検査、MRI検査、PET検査等）、血液や細胞を調べる方法（血液検査、細胞診、生検等）が知られている。

[0003] しかし、直接視たり触ったりする方法は、乳房や直腸、胃、大腸等に対象（患部）が限定されてしまうという難点があり、また、画像で診断する方法は、簡易ではあるが、検出感度が低いだけでなく、被験者の放射線被曝という難点がある。その点、血液や細胞を調べる方法は、患者の負担が少ない上に検出感度が高いため、好ましい。特に、患者から採取した血液を分析することによって診断できれば、患者の負担が小さくてすむし、集団検診で実施することも可能であるから、より好ましい。

[0004] 従来、患者から採取した血液中に含まれるアミノ酸の濃度が、癌発症によって変化することが知られている。特許文献1には、この関係を利用して、患者の血中アミノ酸濃度を測定することによって肺癌を診断する方法が開示されている。この診断法は、評価対象から採取した血液から、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを取得するステップと、前記評価ステップで取得した前記評価対象の前記アミノ酸データに含まれるLysとHisの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき、肺癌の状態を評価する濃度値基準評価ステップとを実行することを特徴とする肺癌の評価方法である。そして、前記濃度値基準評価ステップでは、前記取得ステップで取得した前記

評価対象の前記アミノ酸データに含まれるL y sとH i sの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき、前記肺癌または非肺癌であるか否かを判別する濃度値基準判別ステップをさらに含むことがある。この診断法によれば、血液中のアミノ酸濃度のうち肺癌の状態と関連するアミノ酸濃度を利用して、肺癌の状態を精度よく評価することができる、とされている（請求項1及び2、段落0106、図1～図3を参照）。

[0005] 他方、血液中に含まれている微量元素の濃度が、癌の発症に関係があることが知られている。例えば、非特許文献1には、乳癌患者の血清中の銅（Cu）と亜鉛（Zn）の濃度と、両者の濃度比Cu/Znが、患者の病状の進行度合いと相関関係があることが報告されている。また、非特許文献2には、癌患者の血清中のカドミウム（Cd）と鉛（Pb）の濃度レベルが健常者のそれより高く、癌患者の亜鉛（Zn）と鉄（Fe）とマンガン（Mn）の濃度レベルが健常者のそれより低いことが報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第5470848号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Gupta SK et al., Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients, Journal of Surgical Oncology, Mar. 46(3), 178-81, 1991

非特許文献2：Necip Pirincci et al., Levels of Serum Trace Elements in Renal Cell Carcinoma Cases, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol. 14(1), 499-502, 2013

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上述した特許文献1の診断法では、血液中のアミノ酸が早期に変成してしまうので、血液の採取後にアミノ酸濃度の測定を迅速に行う必要があるとい

う難点がある。また、診断にコストがかかるため、診断サービスが高価になるという難点もある。他方、上述した非特許文献 1 及び 2 のような、血清中の微量元素濃度を利用して癌の診断を行う方法では、特許文献 1 の診断法のような難点はないので、好ましい。

[0009] ところで、人の生命維持に欠かせない「必須元素」は、図 3 に示すように、水素（H）、炭素（C）、・・・鉄（Fe）の 12 種類の主要元素と、ホウ素（B）、フッ素（F）、・・・臭素（Br）の 16 種類の微量元素からなっている。必須元素であっても微量元素であっても、欠乏すれば欠乏症となり、過剰に摂取すれば過剰症や中毒症状を起こすことが知られており、常時適量の摂取が必要とされている。主要元素は、身体の構成成分として重要である。微量元素は、体内での物質代謝における酵素活性中心などに利用され、ごく微量が必要とされている。微量元素が欠乏あるいは過剰になると、体内の物質代謝などのバランスがくずれ、それぞれの元素に特有の症状が現れる。逆に、体調不良や免疫系の障害などによる疾病の発症によって微量元素の組成が変化し、恒常性（ホメオスタシス）が崩壊するとも言われている。なお、人の血液中には、図 3 に示した「必須元素」以外の元素、例えばチタン（Ti）、ルビジウム（Rb）等も含まれており、それらの量も生命維持に影響を与える。

[0010] また、各元素の生物学的意義と癌との関連を図 4 に示す。図 4 より明らかのように、癌との関連が不明の元素が多い。しかし、本発明者らは、自らの研究により得た知見と、これまでに報告された論文等による情報とに基づき、特定の元素群の血清中濃度の間の相関関係を知ることによって、癌罹患リスクを推定できる可能性を見出し、本発明をするに至ったものである。

[0011] 本発明の目的は、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない癌評価方法及び癌評価システムを提供することにある。

[0012] 本発明の他の目的は、集団検診にも容易に適用可能である癌評価方法及び癌の評価システムを提供することにある。

[0013] ここに明記しない本発明の他の目的は、以下の説明及び添付図面から明らかになる。

課題を解決するための手段

[0014] (1) 本発明の第1の観点によれば、癌評価方法が提供される。この癌評価方法は、

対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する相関関係演算ステップと、

前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する判別ステップとを備えてなることを特徴とする。

[0015] 前記評価用元素群は、前記血清中に含まれている元素群の種類や濃度、判定しようとする癌の種類等に応じて適宜、設定される。

[0016] 本発明の第1の観点による癌評価方法では、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算してから、得られたその相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別するので、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。

[0017] さらに、前記対象者から採取した血清中の前記評価用元素群の濃度データを得た後は、コンピュータで自動演算することにより、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、前記対象者が多数であっても容易且つ迅速に判別することが可能である。よって、集団検診にも容易に適用可能である。

[0018] 本発明の第1の観点による癌評価方法の好ましい例では、前記評価用元素群として、前記濃度データが得られた元素に係るマハラノビスの汎距離が最

大となるような元素の組み合わせが選択される。

[0019] 本発明の第1の観点による癌評価方法の他の好ましい例では、前記評価用元素群として、S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種の組み合わせが選択される。

[0020] 本発明の第1の観点による癌評価方法のさらに他の好ましい例では、前記評価用元素群として、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素の組み合わせが選択される。この例において、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素のすべての組み合わせを、前記評価用元素群として使用してもよいし、それら元素の一部の組み合わせを前記評価用元素群として使用してもよい。

[0021] 本発明の第1の観点による癌評価方法のさらに他の好ましい例では、前記評価用元素群として、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種の元素の組み合わせが選択される。

[0022] 本発明の第1の観点による癌評価方法のさらに他の好ましい例では、前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する前記ステップにおいて、前記濃度データに加えて前記対象者の年齢データも使用される。

[0023] 本発明の第1の観点による癌評価方法のさらに他の好ましい例では、多重ロジスティックモデルを用いた分析をするステップ（発症確率演算ステップ）をさらに含んでいて、前記対象者が将来何らかの癌を発症する確率をも提示する。

[0024] 本発明の第1の観点による癌評価方法のさらに他の好ましい例では、前記対象者が何らかの癌を発症しているとの判別に加えて、発症しているのがどの部位の癌であるかの判別も行われる。

[0025] (2) 本発明の第2の観点によれば、癌評価システムが提供される。この癌評価システムは、

対象者から採取した血液中の評価用元素群の濃度データを記憶するデータ

記憶部と、

前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数を生成する判別関数生成部と、

前記データ記憶部に記憶された前記対象者の濃度データを、前記判別関数生成部で生成された判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算し、その相関関係に基づいて前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する評価結果を出力する評価結果演算部と

を備えてなることを特徴とする。

[0026] 前記評価用元素群は、前記血清中に含まれている元素群の種類や濃度、判定しようとする癌の種類等に応じて適宜、設定される。

[0027] 本発明の第2の観点による癌評価システムによれば、前記評価結果演算部において、前記データ記憶部に記憶された、前記対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを、前記判別関数生成部で生成された判別関数に適用して、前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する。そして、その相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する評価結果を出力する。このため、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。

[0028] さらに、前記対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを得た後は、コンピュータで自動演算することにより、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、前記対象者が多数であっても容易且つ迅速に判別することが可能である。よって、集団検診にも容易に適用可能である。

[0029] 本発明の第2の観点による癌評価システムの好ましい例では、前記評価用元素群として、マハラノビスの汎距離が最大となるような元素の組み合わせが選択される。

[0030] 本発明の第2の観点による癌評価システムの他の好ましい例では、前記評

価用元素群として、S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種の元素の組み合わせが選択される。

[0031] 本発明の第2の観点による癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価用元素群として、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素の組み合わせが選択される。この例において、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素のすべての組み合わせを、前記評価用元素群として使用してもよいし、それら元素の一部の組み合わせを前記評価用元素群として使用してもよい。

[0032] 本発明の第2の観点による癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価用元素群として、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種の元素の組み合わせが選択される。

[0033] 本発明の第2の観点による癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部において、前記濃度データに加えて前記対象者の年齢データも使用される。

[0034] 本発明の第2の観点による癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部が、多重ロジスティックモデルを用いた分析を行って、前記対象者が将来何らかの癌を発症する確率をも前記評価結果に含める。

[0035] 本発明の第2の観点による癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部が、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別する機能に加えて、発症している癌の種類を特定する機能を持つ。

発明の効果

[0036] 本発明の第1の観点による癌評価方法及び第2の観点による癌評価システムによれば、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がなく、しかも、集団検診にも容易に適用可能である、という効果が得られる。

図面の簡単な説明

- [0037] [図1]本発明の癌評価方法の基本原理を示すフローチャートである。
- [図2]本発明の癌評価システムの基本構成を示す機能ブロック図である。
- [図3]人間の身体に対する必須元素一覧を示す表である。
- [図4]元素の生物学的意義と癌との関連を示す表である。
- [図5]予備検査で測定した10人の血清（標本）に含まれる元素の測定データを示す表である。
- [図6A]予備検査で測定した10人の対照群の血清（標本）に含まれる元素の測定データを用いて得た、2群（対照群と症例群）の母平均値の差の検定結果を示す表である。
- [図6B]予備検査で測定した10人の対照群の血清（標本）に含まれる元素の測定データを用いて得た、2群（対照群と症例群）の母平均値の差の検定結果を示す表で、図6Aの続きである。
- [図7A]本発明の癌評価方法において、対象者の血清（標本）に含まれる元素の測定データを判別分析した結果を示す表である。
- [図7B]本発明の癌評価方法において、対象者の血清（標本）に含まれる元素の測定データを判別分析した結果を示す表で、図7Aの続きである。
- [図8]本発明の癌評価方法において得た、12人の症例群と18人の対照群の血清（標本）に含まれる元素の測定データを示す一覧表である。
- [図9]本発明の癌評価方法によって得た、12人の症例群と8人の対照群の血清（標本）に含まれる元素の測定データの解析結果を示す一覧表である。
- [図10]本発明の癌評価方法によって得た、12人の症例群と18人の対照群の血清（標本）に含まれる元素の測定データの解析結果を示す一覧表である。
- [図11]本発明の癌評価方法によって得た、対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別結果を示す一覧表で、対照群と症例群が高い精度で判別されることを示している。
- [図12]本発明の癌評価方法において、特定の元素群毎の判別結果を統合する

ことで、対象者が対照群と症例群のいずれに属するかの判別結果が得られることを示す概念図である。

[図13]本発明の癌評価方法において、対象者の血清（標本）に含まれる元素群の測定データを判別分析して得た判別得点を示す表である。

[図14]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）を示すフローチャートである。

[図15]本発明の癌評価システムの変形例（発展例）を示す機能ブロック図である。

[図16]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で血清中の16個の評価用元素群の濃度を測定した対象者の内訳を示す表である。

[図17]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で測定した血清中の16個の評価用元素群の濃度に基づく癌患者と被癌患者の濃度比較表である。

[図18]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で得た、前立腺癌（男）と大腸癌（男）の判別結果を示す表である。

[図19]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で得た、大腸癌（女）と乳癌（女）の判別結果を示す表である。

[図20]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で得た、前立腺癌（男）と大腸癌（男）のROC分析結果を示す表である。

[図21]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で得た、大腸癌（女）と乳癌（女）のROC分析結果を示す表である。

[図22]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、前立腺癌（男）と大腸癌（男）の判別式の例を示す説明図である。

[図23]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、大腸癌（女）と乳癌（女）の判別式を示す説明図である。

[図24]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、大腸癌（男）の判別得点と判別確率を示す表である。

[図25]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、前立腺癌（男）の判別得点と判別確率を示す表である。

[図26]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、乳癌（女）の判別得点と判別確率を示す表である。

[図27]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、大腸癌（女）の判別得点と判別確率を示す表である。

[図28]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、大腸癌（男）の判別得点と判別確率を示すグラフである。

[図29]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、前立腺癌（男）の判別得点と判別確率を示すグラフである。

[図30]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、乳癌（女）の判別得点と判別確率を示すグラフである。

[図31]本発明の癌評価方法の変形例（発展例）で使用された、大腸癌（女）の判別得点と判別確率を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0038] 以下、本発明の好適な実施の形態について、添付図面を参照して詳細に説明する。

[0039] （本発明の癌評価方法の基本原理）

本発明者らは、対象者の血清中に含まれる元素群の濃度（含有量）を用いた、新たな癌スクリーニング法を開発すべく、鋭意研究を重ねた結果、次のような知見を得た。第1の知見は、癌患者と健康人（癌検診を受診した時点での癌罹患が認められなかった一般人）との血清中の元素群の濃度の比較を行うことによって、元素群の濃度の変動による癌罹患リスクを推定できるのではないか、というものである。そして、第2の知見は、血清中の元素群の濃度の測定に、半導体分野で一般的に使用されているICP（誘導結合プラズマ）質量分析法（Inductively-Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS）を利用できるのではないか、というものである。

[0040] そこで、本発明者らは、上記の二つの知見に基づき、まず、測定対象とする元素群を「評価用元素群」として選択するために、予備検査を2回実施した。

[0041] 1 回目の予備検査： 血清中の元素群の測定に最適な測定条件を見出すために、対照群の 10 例の血清を用い、その血清に硝酸を混ぜ、金属汚染の少ない密閉圧力容器内で 180℃から 200℃に加熱してタンパク質やアミノ酸を分解し、血清中の元素群の濃度の測定に支障のないように前処理を行った後、金属汚染の無い超純水を使用して所定の濃度に希釈した。こうして得た処理液に含まれている 75 種の元素群の濃度を ICP 質量分析法を利用して測定した。その測定結果を図 5 に示す。同図には、10 個の標本について、Na、Cl、S、P、K、Ca、Mg、Br、Si、Fe、Zn、Cu、Ti、Rb、B、Se、Li、Al、I、Sr、Ge、Ba、Ni、As、Sb、Mo、Hg、Mn、Cs、Pt、Co、W、Th、Tl、U の各元素の濃度（単位：ppb）が示されている。

[0042] 多種の元素の濃度測定を行うには、ICP 質量分析法以外に、ICP 発光分光分析法（Inductively-Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy, ICP-OES）や、ICP 質量分析法（Inductively-Coupled Plasma Mass Spectroscopy, ICP-MS）、原子吸光分析法（Atomic Absorption Spectrometry, AAS）、蛍光 X 線分析法（X-Ray Fluorescence analysis, XRF）等が使用可能であるが、ICP 質量分析法を選択したのは、この分析法が、最も簡便で測定結果の定量性が厳密な手法と認識されているからである。したがって、この条件が変われば、また、より好適な他の分析法が開発されれば、ICP 質量分析法以外の分析法を使用しても良いことは言うまでもない。

[0043] 2 回目の予備検査： 1 回目の予備検査で判明した最適な測定条件で、1 回目の予備検査に使用したのとは別の新たな対照群の 8 例の血清と、症例群の 12 例の血清を用いて、ICP 質量分析法を利用してそれら血清中に含まれている 75 種の元素群の含有量を測定した。症例群の 12 例の内訳は、肺癌 2 例、乳癌 3 例、大腸癌 3 例、甲状腺癌 2 例である。そして、得られた対照群と症例群の元素群の濃度の差異を、統計学的に解析した。

[0044] 2 回目の予備検査で得た、血清中の 75 種の元素群の濃度データのうち、全員（全血清）について測定値が得られたのは、Na、Cl、S、P、K、

Ca、Mg、Br、Si、Fe、Zn、Cu、Ti、Rbの14種の元素群であった。そこで、これら14種の元素群の中で、生体機能に関与しているとの報告がほとんどなされていないSiを除く、13種の元素群について統計学的解析を行った。換言すれば、統計学的解析の対象元素として、Na、Cl、S、P、K、Ca、Mg、Br、Fe、Zn、Cu、Ti、Rbの13種の元素群を選択したのである。そのデータ解析結果を図9及び図10に示す。図9は2回目のデータ解析結果であり、図10は1回目と2回目のデータを組み合わせた場合のデータ解析結果である。

[0045] 上記の13種の元素の濃度データをもとに、症例群と対照群を最も良好に判別できる元素の組み合わせを、コンピュータによって何度も何度も組み合わせを変えて探索したところ、「評価用元素群」としてS、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rbの7元素の組み合わせを用いた場合の判別能が最も高いことが判明した。

[0046] この解析では、選択した上記13種の元素群の中から、症例群と対照群の差異に関与する元素を明らかにするために、判別分析と多重ロジスティックモデルを用いた。この時、元素同士の組み合わせを考慮し、双方の元素間に最も差が出る組み合わせを探索した。その結果、S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rbの7種の元素群を「評価用元素群」として用いた場合に、組み合わせられた元素間の差が最大になることが分かった。つまり、これら7種の元素間の血清中濃度を測定し、統計学的に解析することで、症例群と対照群を高い精度を持って区別できることが判明したのである。これにより、人の癌発症の有無を診断する新しい手法の開発が可能となることが明らかになった。

[0047] 以下、その解析の詳細について説明する。まず、「評価用元素群」として測定対象とした13種の元素群（Na、Cl、S、P、K、Ca、Mg、Br、Fe、Zn、Cu、Ti、Rb）について、対照群（0）と症例群（1）という2つの群について判別分析を実施した。具体的には、対照群と症例群という2群の母平均値の差の検定（t検定）を実施した。これは、13種

の元素群がこれら2つの群識別にどの程度の影響を与えるかを調べるためである。その結果を図6 A及び図6 Bに示す。同図は、対照（0）と症例（1）のそれぞれの群の平均値の差異を13元素について検討した結果である。両者の差をそれぞれの元素単独で比較すると、Na, S, K, Mgの元素において有意差が見られ（ $P < 0.01$ ）、いずれも症例の方が低いという結果であった。それぞれの元素単独では、両群に差が見られるが、この解析では元素間の関連性が無視されており、症例のリスク評価に用いるには多くの問題を含んでいることが分かった。この問題を解決するためには、元素間の関連性を考慮できる多変量解析すなわち判別分析を用いて解析をする必要がある。なお、同図において、有意確率を示すp値が0.05以下を「有意差あり」とした。

[0048] そこで、次に、以下のようにして、判別関数を求めた。これは、元素間の濃度バランス（相関関係）を解析するためである。個々の元素の濃度は個人差があって指標とするのが難しいので、元素間の濃度の相関関係を知るためである。

[0049] 判別関数は、次の数式（1）のように表せる。

$$\text{判別値 (D)} = \text{関数 (F)} \quad (\text{説明変数 } 1 \sim n, \text{ 判別係数}) \quad (1)$$

(ただし、nは2以上の整数)

数式（1）は、各説明変数1～nの重み（判別に及ぼす影響度）を考慮すると、次の数式（2）のように書くことができる。

$$\begin{aligned} \text{判別値 (D)} = & (\text{判別係数 } 1) \times (\text{説明変数 } 1) + \\ & (\text{判別係数 } 2) \times (\text{説明変数 } 2) + \\ & \cdots (\text{判別係数 } n) \times (\text{説明変数 } n) + \text{定数} \quad (2) \end{aligned}$$

そこで、2群の母平均値の差の検定（t検定）の結果から選択された7種の元素群（S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rb）を説明変数とし、それらの重みとして判別係数を用いると、判別関数が得られる。所望の判別関数は、これら7種の元素群の濃度値（濃度データ）を公知の判別分析法プログラムに読み込ませることで、容易に得ることができる。

[0050] こうして算出された判別値（判別得点）（D）が0以下であれば、対象者は症例群（1）に入ると判断され、その判別値（D）が0以上であれば、対照群（2）に入ると判断される。

[0051] 次に、対象者が症例群（1）または対照群（2）に入る確率を求めるため、多重ロジスティックモデルを用いて分析を実行して、発生率を求める。発生率は、上記の判別分析で求めた判別値（D）を用いて、次の数式（3）で与えられる。

$$\text{発生率} = 1 / [1 + \exp(-\text{判別値})] \quad (3)$$

数式（3）により発生率が得られるので、対象者が症例群（1）に入る確率まで求めることができる。つまり、対象者は、自分の現在の癌発症リスクを知ることができるのである。

[0052] 判別分析の結果、上述した7元素（S，P，Mg，Zn，Cu，Ti，Rb）を用いた場合の判別能が最も高かった。図7Aの表1は、7元素相互の相関関係を示している。例えば1）のSは3）のMgと0.714という強い正の相関関係が示されている。つまり、Sが増加すればMgも増加し、Sが減少すればMgも減少するという関係にある。図7Aの表1の相関係数は、7元素それぞれの関係性を示している。

[0053] また、図7Aの表2のマハラノビスの汎距離は、症例群（1）と対照群（2）のそれぞれの重心間の距離を表し、この距離が大きいほど両群（1）及び（2）の相違を表すことができる。このマハラノビスの汎距離は、評価用元素群として上述した7元素を用いた時にもっとも大きな値であったことから、これら両群を判別する関数として、上述した7元素を用いた数式を最終的な判別関数として特定した。図7Aの表3のボックス検定によって、この判別式は有意である（意義がある）ことが示されている（ $P = 0.004651$ ）。

[0054] 図7Bの表4には、判別分析に用いた変数の有意性が示され、同図の表5には、見掛けの的中率が示され、同図の表6には判別空間における各群の重心が示されている。

[0055] 本発明の癌評価方法は、上述したような2回の予備検査を経て特定された7元素（S，P，Mg，Zn，Cu，Ti，Rb）を評価用元素群として設定し、これら元素群の対象者の血清中の濃度を測定することで、対象者が癌に罹患しているか否かを評価するものである。

[0056] 次に、図1を参照しながら、本発明の癌評価方法の基本原理について説明する。

[0057] 本発明の癌評価方法は、図1より明らかなように、まず、対象者から採取した血清サンプル2を試験管1に入れ、これを分析装置に収容して分析することで、血清中の所定の元素群（評価用元素群）の濃度を測定する（ステップS1）。ここで濃度測定する元素群は、S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rbの7種である。

[0058] 次に、ステップS1で得られた血清中の評価用元素群の濃度データを、所定の判別関数に適用して演算する（ステップS2）。

[0059] 最後に、ステップS2で得られた演算結果に基づいて、血清サンプル2を採取した対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する。その結果、図12に示すように、癌発症の有無に関する所望の評価結果が得られる（ステップS3）。

[0060] このように、本発明の癌評価方法では、対象者から採取した血清中の評価用元素群（S，P，Mg，Zn，Cu，Ti，Rb）の濃度データを所定の判別関数に適用し、前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算してから、得られた前記評価用元素群の濃度間の相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別するので、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。

[0061] さらに、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを得た後は、コンピュータで自動演算することにより、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、集団検診にも容易に適用可能である。

[0062] (本発明の癌評価システムの基本構成)

次に、本発明の癌評価システムについて説明する。

[0063] 本発明の癌評価システム 10 の基本構成を図 2 に示す。本発明の癌評価システム 10 は、上述した本発明の癌評価方法を実施するためのものであり、図 2 より明らかなように、データ記憶部 11 と、判別関数生成部 12 と、評価結果演算部 13 とを備えている。

[0064] 癌評価システム 10 の外部には、血清中元素群濃度測定部 5 が設けられており、対象者から採取した血清サンプル 2 を試験管 1 に入れたものを用いて、血清中の評価用元素群 (S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rb) の濃度を測定する。こうして血清中元素群濃度測定部 5 で得られた血清中の評価用元素群の濃度データが、データ記憶部 11 に供給される。血清中元素群濃度測定部 5 としては、例えば、公知の ICP 質量分析機装置が使用される。

[0065] データ記憶部 11 は、血清中元素群濃度測定部 5 で得られた前記評価用元素群の濃度データを記憶する部位であり、公知の記憶装置から構成されるのが通常である。

[0066] 判別関数生成部 12 は、評価結果演算部 13 における演算で使用する判別関数を生成する部位であり、公知のプログラムを含めて構成されるのが通常である。

[0067] 評価結果演算部 13 は、所定の方法で演算を行う。評価結果演算部 13 が出力する演算結果に基づいて、所望の評価結果、つまり癌発症の有無を評価する。

[0068] 上述した本発明の癌評価方法を癌評価システム 10 で実施する際には、例えば、血清中の評価用元素群の濃度のパターン分析で発癌のリスクを計算し、そのリスクに基づいて癌の可能性を確率的に表現した結果を提出する。具体的に言うと、医療機関あるいは検診機関で健康診断時に採血した血清（例えば 0.5 cc）を収集し、検査機関にて特定の評価用元素群 (S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rb) の濃度測定を実施する。そして、検査機関で測定された評価用元素群の濃度データに基づいて、例えばリスク評価センタ

ー（仮称）のような機関にて癌リスクの計算を実施する。そのリスク計算結果を採血実施機関に送付し、その採血実施機関から受診者に渡す。癌が疑われる場合には、当該採血実施機関より「現行の癌検診」の受診を勧奨する。個人情報に関しては、採血実施機関において暗号化するか、連番を付し、検査機関やリスク評価センターには個人情報が届かないシステムとする。

[0069] （本発明の癌評価方法の変形・発展例）

次に、本発明の癌評価方法の変形例について説明する。これは、上述した本発明の癌評価方法の発展例とも言えるものである。

[0070] 本発明の癌評価方法の変形例（発展例）を図14に示す。この癌評価方法は、図14より明らかなように、まず、対象者から採取した血清サンプル2を試験管1に入れ、これを分析装置に収容して分析することで、血清中の元素群の濃度を測定する（ステップS11）。ここでは、濃度を測定する元素は限定せず、測定可能なすべての元素の濃度を測定する。そして、対照群と症例群の双方で濃度データが得られた元素群（のすべてまたは一部）を、評価用元素群として指定する。具体的には、評価用元素群は、例えば、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種とされる。この点が、図1に示した本発明の癌評価方法とは異なる。ここで、対照群と症例群の双方で濃度データが得られた元素群（のすべてまたは一部）を評価用元素群として指定するのは、これらのデータは安定したデータとして判別式に利用できるからである。換言すれば、対照群のみに表れる濃度データあるいは症例群のみに表れる濃度データは、判別式に利用すると所望の判別結果が得られにくいからである。

[0071] 次に、ステップS11で得られた血清中の評価用元素群の濃度データと、対象者の年齢を、所定の判別関数に適用して演算する（ステップS12）。

[0072] 最後に、ステップS2で得られた演算結果に基づいて、血清サンプル2を採取した対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する。その結果、癌発症の有無に関する所望の評価結果が得られる（ステップS13）。

[0073] このように、本発明の癌評価方法の変形例（発展例）では、対象者から採

取した血清中の評価用元素群（対照群と症例群の双方で濃度データが得られた元素のすべてまたは一部）の濃度データと、前記対象者の年齢とを、所定の判別関数に適用し、前記元素群の濃度と前記 年齢の間の相関関係を演算してから、得られた前記元素群の濃度と年齢の間の相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別するので、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。

[0074] さらに、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを得た後は、コンピュータで自動演算することにより、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、集団検診にも容易に適用可能である。

[0075] （本発明の癌評価システムの変形・発展例）

本発明の癌評価システム 10 の変形例（発展例）である癌評価システム 10A の基本構成を図 15 に示す。この癌評価システム 10A は、図 14 に示した本発明の癌評価方法の変形例（発展例）を実施するためのもので、図 15 より明らかなように、データ記憶部 11A と、判別関数生成部 12A と、評価結果演算部 13A とを備えている。

[0076] 癌評価システム 10A の外部には、血清中元素群濃度測定部 5A が設けられており、対象者から採取した血清サンプル 2 を試験管 1 に入れたものを用いて、血清中の評価用元素群（Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, S の 16 種）の濃度を測定する。こうして血清中元素濃度測定部 5A で得られた濃度データが、データ記憶部 11A に供給される。他方、前記対象者の年齢データも、データ記憶部 11A に供給される。血清中元素群濃度測定部 5A としては、例えば、公知の ICP 質量分析機装置が使用される。

[0077] データ記憶部 11A は、血清中元素群濃度測定部 5A で得られた濃度データと、対象者の年齢データとを記憶する部位であり、公知の記憶装置から構成されるのが通常である。

- [0078] 判別関数生成部 1 2 A は、評価結果演算部 1 3 A における演算で使用する判別関数を生成する部位であり、公知のプログラムを含めて構成されるのが通常である。
- [0079] 評価結果演算部 1 3 A は、所定の方法で演算を行う。評価結果演算部 1 3 A における演算結果に基づいて、所望の評価結果、つまり癌発症の有無を評価する。
- [0080] 本発明の評価方法の変形例（発展例）を実施する際には、図 1 に示した本発明の評価方法と同様に、例えば、血清中の評価用元素群の濃度のパターン分析で発癌のリスクを計算し、そのリスクに基づいて癌の可能性を確率的に表現した結果を提出する。具体的に言うと、医療機関あるいは検診機関で健康診断時に採血した血清（例えば 0.5 cc）を収集し、検査機関にて評価用元素群（Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, S の 16 種）の測定を実施する。そして、検査機関で測定された濃度データと、対象者の年齢データとに基づいて、例えばリスク評価センター（仮称）のような機関にて癌リスクの計算を実施する。そのリスク計算結果を採血実施機関に送付し、その採血実施機関から受診者に渡す。癌が疑われる場合には、当該採血実施機関より「現行の癌検診」の受診を勧奨する。個人情報に関しては、採血実施機関において暗号化するか、連番を付し、検査機関やリスク評価センターには個人情報が届かないシステムとする。

実施例 1

- [0081] 以下、実施例に基づき、本発明をより詳細に説明する。
- [0082] 実施例 1 は、図 1 に示した本発明の癌評価方法に対応するものである。
- [0083] 上述した 2 回目の予備検査で使用した対照 8 人と症例 12 人（合計 20 人）の血清を用い、ICP 質量分析法を利用して血清中に含まれている 7 種（S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rb の 7 種）の元素群の濃度（含有量）を測定したところ、図 8 に示す結果が得られた。本実施例では、これら 7 種の元素群が「評価用元素群」である。症例群の 12 人の内訳は、肺癌 2 例、

乳癌 3 例、大腸癌 3 例、甲状腺癌 2 例である。そして、得られた対照群と症例群の評価用元素群の濃度の差異を、次のようにして統計学的に解析した。

[0084] まず、対象者である 20 人の血清（標本）について、2 群（対照群と症例群）の母平均値の差の検定を行ったところ、図 6 A 及び図 6 B に示す結果が得られた。次に、対象者である 30 人の血清（標本）に含まれる 7 元素（評価用元素群）の濃度データを判別分析したところ、図 7 A 及び図 7 B に示す結果が得られた。判別得点（判別値）は図 13 のようになった。使用した判別関数は、

判別値 (D) = 0.0040 × S の濃度 − 0.0133 × P の濃度 + 0.3336 × Mg の濃度 + 3.3637 × Zn の濃度 − 5.3088 × Cu の濃度 + 1.1833 × Ti の濃度 + 20.7033 × Rb の濃度 − 9.9368、であった。

[0085] 最終的な判別解析の結果は、図 11 の上段の表のようになった。この表から明らかなように、対照群の 8 例は、判別に用いた評価用元素群 (S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rb) によって 8 例すべてが対照群と予測されており、症例群（癌患者）の 12 例のうち 11 例が症例群と推測され、1 例が対照群（健康人）と推測されている。以上の結果より、判別能力は、感度（実際の患者を患者と判断できる割合）が 91% (11 / 12) となり、特異度（患者でない対照を患者でないと判断できる割合）は 100% (8 / 8) となった。

[0086] 症例群（癌患者）の判定確率は、感度、特異度ともに 100% になることが理想であるが、現行の癌検診で用いられているスクリーニング法（肺の胸部 X 線、胃のバリウム検査、大腸の便潜血反応など）の感度及び特異度は、ほぼ 80% 前後であることから、ここで新たに用いた血清中の特定元素の濃度パターンの相違による癌罹患の推測方法（スクリーニング）は意義ある方法になると期待される。

実施例 2

[0087] 本実施例も、図 1 に示した本発明の癌評価方法に対応するものである。

[0088] 上述した1回目の予備検査で使用した対照群の人数(10人)を加えることで、上述した2回目の予備検査で使用した対照群の人数を8人から18人に増やした以外は、実施例1と同様にしたところ、最終的な判別解析の結果は、図11の下段の表のようになった。実施例1と同じ元素群が抽出され、感度は実施例1と同じであるが、特異度が88%に低下した。

実施例 3

[0089] 本実施例は、図14に示した本発明の癌評価方法の変形・発展例に対応するものである。

[0090] 対象者は、図16に示すように、対照群(一般人)が男30人、女30人で、症例群(癌患者)が大腸癌の男43例、女20例、乳癌の女30例、前立腺癌の男18例とした。そして、全対象者の血清中の全元素の濃度をICP質量分析法で測定した。対象者全員(全血清)について測定値が得られたのは、上述した2回目の予備検査で得た血清中の75種の元素のうち、16元素(Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, S)であった。そこで、これら16元素の濃度データに、対象者の年齢を加えた合計17項目を、解析データとして用いた。

[0091] 多数の元素の濃度測定を行う方法としては、ICP発行分光分析(ICP-OES)、ICP質量分析(ICP-MS)、原子吸光分析(AAS)、蛍光X線分析(XRF)といった方法があるが、最も簡便で測定結果の定量性が厳密な手法と認識されているICP質量分析法によって測定した。

[0092] 対照群と症例群の血清中の元素濃度に差が認められれば、その元素は癌発症に何らかの関係があることが推測される。そこで、年齢を除く16元素単独での対照群と症例群の差異を検討するために、平均値の差の検定を行った。その結果を図17に示す。図17では、症例群の元素濃度が統計的に有意に高い場合は↑で示し、逆に、症例群の濃度が有意に低い場合は↓で示している。

[0093] 図17より分かるように、男の大腸癌では、P(↑)、Ag(↑)、Sn(↑)、S(↑)となっており、P、Ag、Sn、Sの4元素において症例

が有意に高かった。男の前立腺癌では、P (↓), Ca (↓), Zn (↑), Sn (↑), S (↓)であった。女の大腸癌では、P (↓), Ca (↓), Mn (↑), Rb (↓), Sn (↑)、女の乳癌では、Ca (↑), Ti (↑), Mn (↑), Fe (↑), Zn (↑), RB (↓)であった。有意な差が認められる元素の種類は、男女で異なっており、また、癌の部位によっても異なっていることが分かる。この結果から、対照群と症例群で差が認められた元素によって「癌」のリスクを推測することは可能であるが、癌の部位によって抽出された元素が異なること、抽出された元素であっても癌の部位によって影響する濃度の高低が逆になる場合があることなどから、癌リスクの指標として用いるには不相当と判断された。

[0094] そこで、対象者全員（全血清）について測定値が得られた16元素すべての濃度データを用いて、パターン認識による解析を行った。具体的には、症例群と対照群についての16種類の元素濃度と年齢の合計17項目のデータを用い、症例群と対照群の差異を最も良好に判別できる式をコンピュータプログラム（SAS, SPSSなど）で自動的に作成した。判別分析、重回帰分析、ロジスティック解析のいずれを用いても、導出される判別関数は以下のような数式（4）のようになる。

[0095] 判別値（得点）（D）＝

$$F(\text{年齢}, \text{Na}, \text{Cl}, \text{S}, \dots, \text{Ti}, \text{Rb}) \quad (4)$$

判別値（得点）（D）の値が症例群側に出るか対照群側に出るかで、癌リスクを推測することができる。図18と図19に判別分析を用いた場合の結果を示した。

[0096] 図18に示すように、男の前立腺癌の場合、対照群が30人で症例群が18人であり、上記数式（4）に基づいて判別を行うと、対照群の30人中30人を「対照群に所属する」と判断し（特異度＝100%）、症例群の18人中16人を「症例群に属する」と判断している（感度＝88.9%）。男の大腸癌の場合は、対照群の30人中26人（特異度＝86.7%）、症例群の43人中39人（感度＝90.7%）を的確に判断している。また、図

19に示すように、女の大腸癌の場合、対照群の30例中29例（特異度＝96.7%）、症例群の20例中18例（感度90%）を正しく判別できている。女の乳癌の場合、対照群の30例中の30例（特異度＝100%）、症例群30人中の28例（感度＝93.3%）を正しく判別できている。

[0097] 次に、導入された判別式による結果の信頼性を確認する方法として、ROC分析による解析を行った。このROC分析は、数式（4）から計算された判別値（得点）（D）の値を、最低の値から最高の値までを順に変化させることによって、対照群に分類される人数と症例群に分類される人数から随時、感度と特異度を計算し、図20及び図21に示すような図を作成する。両図は、縦軸が感度で、横軸が（1－特異度）となっている。両図に示された曲線の下方の面積によって、判別（予測）の適合度を判断することができる。その面積は最低が0で、最高は1に設定してあり、1に近いほど判別が的確であることを示す。図20に示すように、男の大腸癌の場合の面積は0.956、男の前立腺癌の場合の面積は1.000となっている。図21に示すように、女の乳癌の場合の面積は0.999、女の大腸癌の場合の面積は0.982となっている、いずれの場合も十分に高い値が得られている。現在、癌のスクリーニング診断として用いられている大腸癌の便潜血反応や乳癌のマンモグラフィーなどの方法のROCの面積は、0.7～0.8と報告されているから、本発明の方法はこれら二つの手法よりも優れていることが分かる。

[0098] 判別分析を用いて算出された判別関数を示すと、例えば、男の前立腺癌の場合は、次の数式（5）ようになる（図22の左側を参照）。

[0099]
$$\begin{aligned} D = & 0.0903949 \times \text{年齢} + 0.0000053 \times N a \\ & - 0.0002593 \times M g + 0.0000492 \times A l \\ & - 0.0000252 \times P + 0.0000105 \times K \\ & + 0.000046 \times C a + 0.0006909 \times T i \\ & + 0.0154933 \times M n - 0.0001292 \times F e \\ & - 0.0027147 \times C u - 0.0002606 \times Z n \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &+ 0.0166826 \times S_e - 0.0077824 \times R_b \\
 &- 0.0019460 \times A_g + 0.0193273 \times S_n \\
 &- 0.0000003 \times S - 21.5837825 \text{ (定数)} \quad (5)
 \end{aligned}$$

男の大腸癌の場合は、図22の右側のようにになる。また、女の乳癌の場合は、図23の左側のようになり、女の大腸癌の場合は図23の右側のようにになる。

[0100] これらの判別式に、年齢データと16元素の濃度データを投入することにより、判別関数(D)の値(判別得点)が得られる。男の大腸癌の場合の判別得点と、対照群あるいは症例群のいずれかに振り分け(グルーピング)される確率(正常確率と癌確率)を図24に示す。例えば、ある対象者の年齢データと16元素の濃度データを判別式に投入し、得られた判別得点が1.77860であるとする、図24から、大腸癌でない確率が0.438%、大腸癌である確率が99.562%と計算され、大腸癌に罹患している可能性が非常に高いと推定することができる。

[0101] 図25に男の大腸癌の場合の判別得点と正常確率及び癌確率を示す。また、図26及び図27に、女の乳癌及び大腸癌の場合の判別得点と正常確率及び癌確率をそれぞれ示す。これらの図から、男の大腸癌の場合と同様に、判別得点と対照群あるいは症例群のいずれかにグルーピングされる確率(正常確率と癌確率)が分かるから、これらの癌の罹患可能性を高い精度で推定することができる。つまり、癌の種類(癌の部位)毎に判別式が異なるために、癌の罹患可能性だけではなく、発症している可能性のある癌の種類(癌の部位)を特定することも可能となるのである。

[0102] 判別関数から計算された図24～図27に示すデータを用いて、視覚的にわかりやすくグラフ化したものを図28～図31に示す。横軸に判別得点(D)、縦軸に癌の確率を示している。例えば、図29の男の前立腺癌の場合、Dが1.4以上であれば癌確率が95%以上のとなるため、「C判定」とし、癌罹患が最も疑われると判断する。また、Dが0.3以下の場合には、癌確率が5%以下となるため、「A判定」として、癌罹患のリスクが少ない

と判断する。Dの値が0.3から1.4の間の値をとった場合は、癌確率が5%から95%の間になるため、「B判定」として、経過観察の必要性があると判断する。図28、図30～図31の場合も同様である。

[0103] 以上のように、年齢データと16個の元素の濃度データに基づくパターン（濃度バランス）を分析することにより、高い精度で癌の罹患リスク（と癌の部位）を推定できることが確認された。

[0104] 実施例3では、上述した実施例1及び2と同様に、血清中の特定元素の濃度変化に注目するのではなく、血清中の複数元素（評価用元素群）の濃度の高低による濃度バランス（濃度分布パターン）が、症例群と対照群で明確に相違することを利用して、癌リスク診断の手法を実現しており、従来手法とは異なる新しい手法である。

[0105] 実施例3では、男の大腸癌、男の前立腺癌、女の大腸癌、女の乳癌の4種について判別関数を算出しているが、他の部位の癌についても同様の結果が得られると予想される。実施例3において、一度の採血で、複数の癌部位のリスク判定が行えることは、これまでの癌診断の常識を覆す新たな手法であると言える。

[0106] なお、実施例3では、対照群と症例群の双方について濃度データが得られた16種の元素すべてを評価用元素群として使用したので、マハラノビスの汎距離は一つしか存在しない。実施例3によれば、このような条件下で生成された判別式も、上述した実施例1及び2と同様に、有効であることが確認された。また、対照群と症例群の双方について濃度データが得られた16種の元素から任意の一部を選択して評価用元素群として使用する（元素の組み合わせを変える）ようにすれば、マハラノビスの汎距離は複数存在することになり、その場合は、本発明の癌評価方法の基本原理で上述したように、マハラノビスの汎距離が最大となるような元素の組み合わせを選択するのが好ましい。

実施例 4

[0107] 本実施例も、上記実施例3と同様に、図14に示した本発明の癌評価方法

の変形・発展例に対応するものである。

[0108] 上述した実施例3において測定された16元素(Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, S)の濃度データのみを解析データとして用い、対象者の年齢データを使用しなかった点を除いて、上述した実施例3と同様にして判別した。その結果、実施例3と同様の判別結果が得られた。実施例4では、このように対象者の年齢データの不使用による影響は見られなかった。しかし、癌の発症には年齢が関係しているので、年齢データを使用して判別する方が、判別結果の精度向上には好ましいと推測される。

産業上の利用可能性

[0109] 本発明は、人（または動物）の癌罹患の有無を迅速かつ簡便に推測することが望まれる分野に広く適用可能である。

符号の説明

- [0110] 1 試験管
2 血清サンプル
5、5A 血清中元素群濃度測定部
10、10A 癌評価システム
11、11A データ記憶部
12、12A 判別関数生成部
13、13A 評価結果演算部

請求の範囲

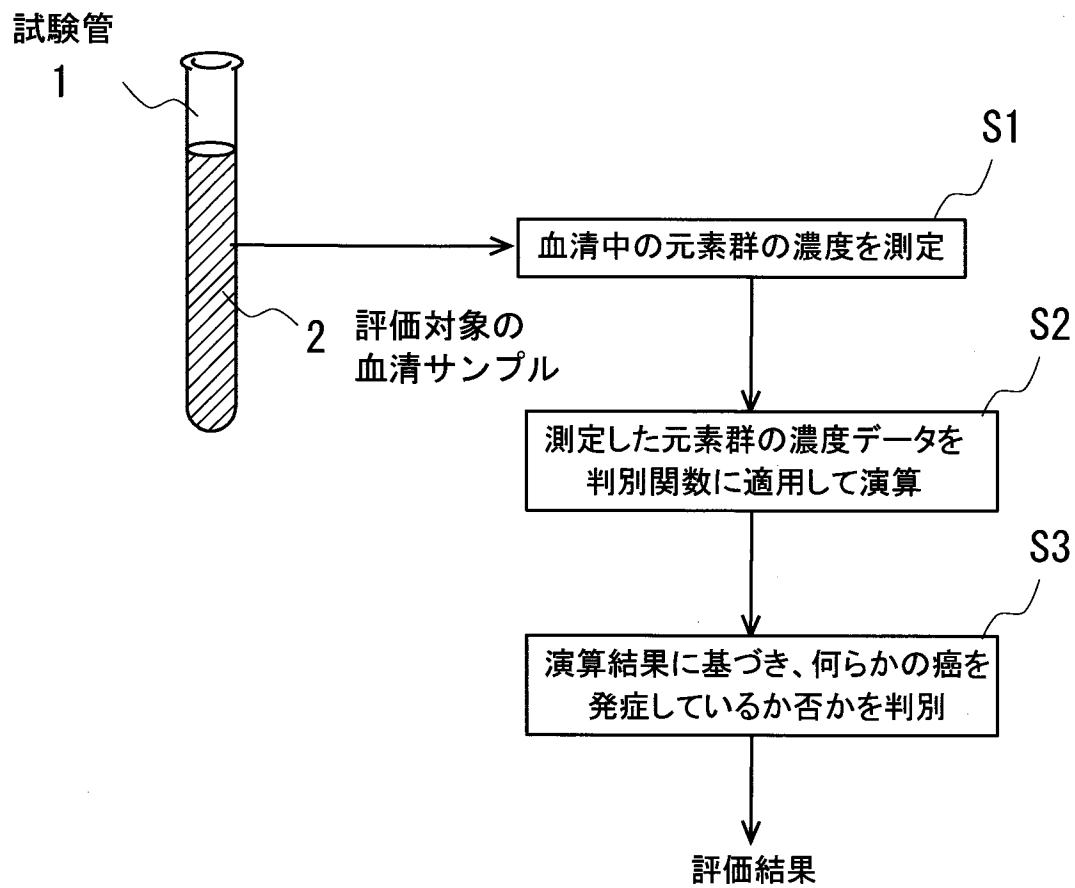
- [請求項1] 対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する相関関係演算ステップと、
- 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する判別ステップと
- を備えてなることを特徴とする癌評価方法。
- [請求項2] 前記元素群として、マハラノビスの汎距離が最大となるような元素の組み合わせが選択されている請求項1に記載の癌評価方法。
- [請求項3] 前記元素群として、S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種の元素の組み合わせが選択されている請求項1に記載の癌評価方法。
- [請求項4] 前記元素群として、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素の組み合わせが選択されている請求項1に記載の癌評価方法。
- [請求項5] 前記元素群として、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種の元素の組み合わせが選択されている請求項1に記載の癌評価方法。
- [請求項6] 前記相関関係演算ステップにおいて、前記濃度データに加えて前記対象者の年齢データも使用される請求項1～5のいずれかに記載の癌評価方法。
- [請求項7] 多重ロジスティックモデルを用いた分析をするステップをさらに含んでいて、前記対象者が将来何らかの癌を発症する確率をも提示する請求項1～6のいずれかに記載の癌評価方法。
- [請求項8] 前記対象者が何らかの癌を発症しているとの判別に加えて、発症しているのがどの部位の癌であるかの判別も行われる請求項1～7のいずれかに記載の癌評価方法。

- [請求項9] 対象者から採取した血液中の評価用元素群の濃度データを記憶するデータ記憶部と、
- 前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数を生成する判別関数生成部と、
- 前記データ記憶部に記憶された前記対象者の濃度データを、前記判別関数生成部で生成された判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算し、その相関関係に基づいて前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かを判別する評価結果を出力する評価結果演算部と
- を備えてなることを特徴とする癌評価システム。
- [請求項10] 前記元素群として、マハラノビスの汎距離が最大となるような元素の組み合わせが選択される請求項9に記載の癌評価システム。
- [請求項11] 前記元素群として、S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種の元素の組み合わせが選択される請求項9に記載の癌評価システム。
- [請求項12] 前記元素群として、対照群に属する前記対象者と症例群に属する前記対象者の双方について前記濃度データが得られた元素の組み合わせが選択される請求項9に記載の癌評価システム。
- [請求項13] 前記元素群として、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種の元素の組み合わせが選択される請求項9に記載の癌評価システム。
- [請求項14] 前記評価結果演算部において、前記濃度データに加えて前記対象者の年齢データも使用される請求項9～13のいずれかに記載の癌評価システム。
- [請求項15] 前記評価結果演算部が、多重ロジスティックモデルを用いた分析を行って、前記対象者が将来何らかの癌を発症する確率をも前記評価結果に含める請求項9～14のいずれかに記載の癌評価システム。
- [請求項16] 前記評価結果演算部が、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別する機能に加えて、発症している癌の種類を特定する機

能を持っている請求項 9 ～ 1 5 のいずれかに記載の癌評価システム。

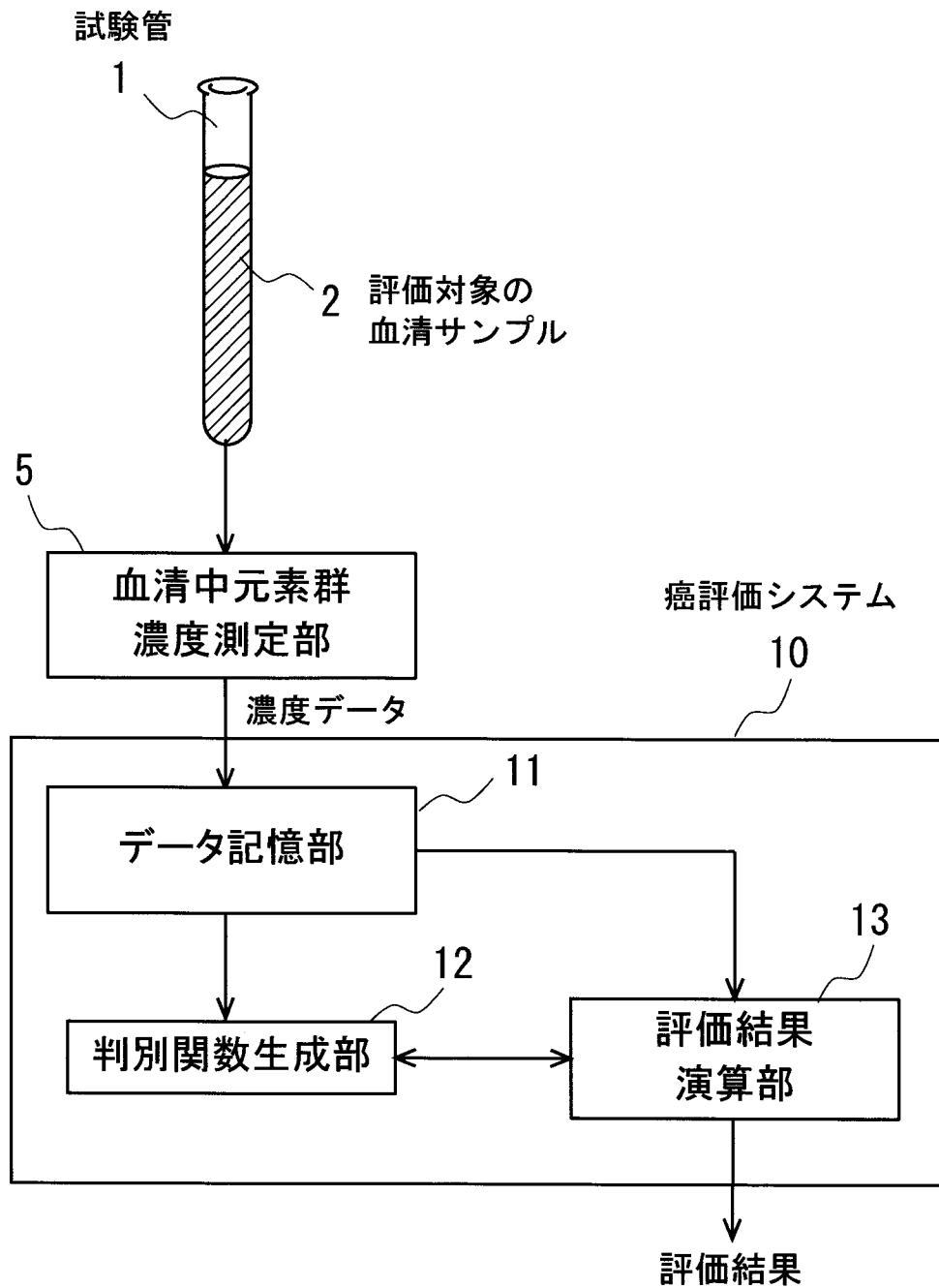
[図1]

(図1) 本発明の癌評価方法の基本原理



[図2]

(図2) 本発明の癌評価システムの基本構成



[図3]

(図3)

必須元素一覧

主要元素	微量元素
水素 H	ホウ素 B
炭素 C	フッ素 F
窒素 N	アルミニウム Al
酸素 O	ケイ素 Si
ナトリウム Na	バナジウム V
マグネシウム Mg	クロム Cr
リン P	マンガン Mn
硫黄 S	コバルト Co
塩素 Cl	ニッケル Ni
カリウム K	銅 Cu
カルシウム Ca	亜鉛 Zn
鉄 Fe	ヒ素 As
	セレン Se
	モリブデン Mo
	ヨウ素 I
	臭素 Br

[図4]

(図4)

元素	生物学的意義	癌との関連
Na	・重要な電解質 ・体液のpH調節 ・細胞の浸透圧調節 ・神経細胞の膜電位を変化させ情報伝達 ・過剰摂取は高血圧の原因とされる	報告なし
Mg	・蛋白、核酸、脂質の生合成の酵素に関与 ・リン酸塩、炭酸塩として骨、筋肉に分布 ・欠乏すると筋肉のふるえ、脈の乱れ	・癌の進展に伴い血清濃度減少
P	・核酸(DNA、RNA)の構成元素 ・ATPを構成しエネルギー代謝に関与 ・歯や骨の主成分	報告なし
S	・アミノ酸(メチオニン、システイン等)の構成 ・成長に不可欠なチアミンを構成 ・チアミンは脚気防止、神経炎防止作用あり	報告なし
K	・重要な電解質 ・体液のpH調節 ・細胞の代謝促進 ・神経の伝達機能の調節 ・筋肉、心臓の機能調節	報告なし
Ca	・90%が骨に存在 ・種々の酵素の活性化 ・細胞のシグナル伝達に関与 ・欠乏でくる病、骨軟化症、骨粗しょう症	報告なし
Fe	・生命にとって必須 ・タンパク質と結合 ・血中ヘモグロビン、筋肉中ミオグロビン ・酸素運搬 ・欠乏で貧血	・癌の進展に伴い血清濃度減少
Cu	・シトクロームcやセルロプラスミンを構成 ・動脈硬化や心筋梗塞を予防 ・血管の正常構造を保つ酵素を補助 ・過剰で肝臓等で蓄積し、肝炎、肝癌へ	・癌の進展に伴い血清濃度増加
Zn	・成長、味覚、臭覚に関与 ・細胞発生や分化に関与する亜鉛フィンガータンパク質を構成	・癌の進展に伴い血清濃度減少
Se	・心不全患者にセレン欠乏症が多い ・抗炎症性、免疫促進、金属の解毒作用	・癌患者の血清濃度は一般人より低い
Rb	・カリウムイオンとの置換性 ・不足で成長不全、歩行失調	報告なし
Ti	・生体には極めて少ない ・チタンは他の元素(Pb, Al, Ba, Fe)と共存	報告なし
Ag	・殺菌作用を有する ・生体での意義不明	新たな関係性が期待
Sn	・生体での生理的役割は不明	新たな関係性が期待

[図5]

(図5)

定性分析結果	サンプル名	S1B	S3B	S6B	S8B	S9B	S10B	S11B	S12B	S13B	S14B
Na	ppb	3160275.5	3213014.3	4689103.9	3170319.0	3180544.1	3289703.4	3227521.9	3251257.8	3234121.1	4525415.6
Cl	ppb	1368474.5	1595080.6	1628207.2	1284095.9	950244.1	1438225.2	1342255.8	1367756.5	1123481.6	2524278.5
S	ppb	1256663.7	1295221.2	1994250.5	1264261.4	1365403.1	1484463.4	1177543.9	1323441.2	1356605.8	1900193.0
P	ppb	247779.3	301612.9	329554.2	234640.7	221736.2	222647.1	228775.2	268165.5	230885.8	344754.4
K	ppb	148780.4	159583.3	211429.4	133070.1	145812.4	144222.0	139640.2	155968.0	152671.5	211359.1
Ca	ppb	69758.2	53599.9	89595.6	45667.3	54682.0	53846.6	51795.1	67363.2	65856.8	69225.5
Mg	ppb	20705.0	20453.9	28041.9	19136.4	20315.0	19562.5	21559.7	21795.2	20753.8	28925.8
Br	ppb	2155.8	18269.1	8598.9	3453.3	1787.3	2460.2	2201.4	2617.7	3019.8	119256.3
Si	ppb	6154.5	5787.6	11080.7	5693.3	7485.7	3501.5	27253.2	8875.2	3320.7	12132.1
Fe	ppb	1545.7	1385.9	2818.6	1267.7	1657.8	1587.7	994.4	1413.3	1890.8	3241.4
Zn	ppb	1284.5	830.4	1404.2	795.9	923.9	904.3	1141.2	1663.7	923.2	1588.1
Cu	ppb	965.6	714.0	1183.7	908.3	1115.7	742.7	1090.7	652.9	842.5	1407.5
Ti	ppb	366.6	306.3	1514.0	2551.0	1671.3	1283.5	565.8	295.9	1902.6	
Pb	ppb	125.1	166.3	245.1	116.6	149.3	133.1	115.7	180.0	148.5	209.7
B	ppb		141.8						144.2	148.1	
Se	ppb		107.1				174.2	94.2	62.3		
Li	ppb		96.9			164.8			131.5	101.2	236.4
Al	ppb	306.4	47.5	187.6	98.2	77.5		29.2		69.4	
I	ppb	39.7	43.9	125.2	45.0	37.1	31.6	58.9	55.7	30.4	73.3
Sr	ppb	42.2	22.4	30.4	36.7	20.4	21.7	46.5	35.8	25.7	18.8
Ge	ppb	16.9	12.6	26.7	29.8	22.1	24.2	7.4	12.8	7.5	43.9
Ba	ppb		11.7								
Ni	ppb	5.1	4.5	18.0	0.8	2.5	8.8	15.0	19.0	384.8	15.8
As	ppb		4.3						4.4		
Sb	ppb		2.4		1.4	0.7	2.5	1.4			
Mo	ppb	1.4	1.7	24.7	2.7	3.5	4.0	6.2	2.6	9.1	16.9
Hg	ppb	2.2	1.4	1.2	2.7	1.5	0.7		0.2	0.8	2.3
Mn	ppb		1.4	1.7	0.4		1.4	1.8	2.8	10.6	6.8
Cs	ppb	0.1	1.2	1.2	0.7	1.1	0.4	0.2	1.2	1.1	1.6
Pt	ppb	1.7	1.1		0.5	1.1	2.4	1.7	1.8	0.6	
Co	ppb	0.7	0.2			0.1	0.3			0.1	2.9
W	ppb		0.2			0.0	0.4			0.3	
Th	ppb	1.5	0.2		1.8		0.3				4.0
Tl	ppb		0.1	0.1	0.2					0.4	0.2
U	ppb		0.0		0.1				0.0		

[図6A]

(図6A)

【 2 群の母平均値の差の検定 】

() 内 : 上段は自由度, 下段は有意確率 (p 値)

グループ変数 : 対象者 (0 : 対照、 1 : 症例)

変数名 群 (群変数の値)	標本数	平均値	不 偏 標準偏差	等分散 の検定 F 値	等分散 の場合 t 値	Welch の 検 定 t 値
N a	30	2925. 312	529. 655	28. 423	2. 518	3. 058
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	3108. 021	617. 663	(17, 11)	(28)	(18. 76)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	2651. 250	115. 855	(0. 0000)	(0. 0178)	(0. 0068)
C l	30	1532. 867	304. 694	2. 635	0. 049	0. 053
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	1535. 111	356. 568	(17, 11)	(28)	(27. 89)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	1529. 500	219. 648	(0. 1063)	(0. 9616)	(0. 9579)
S	30	1101. 533	412. 233	20. 472	3. 885	4. 693
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	1297. 389	427. 294	(17, 11)	(28)	(19. 42)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	807. 750	94. 437	(0. 0000)	(0. 0006)	(0. 0002)
P	30	251. 467	85. 761	1. 911	0. 603	0. 565
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	243. 667	74. 416	(11, 17)	(28)	(18. 55)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	263. 167	102. 873	(0. 2229)	(0. 5511)	(0. 5788)
K	30	142. 633	21. 426	5. 524	2. 602	3. 004
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	150. 222	23. 760	(17, 11)	(28)	(24. 67)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	131. 250	10. 110	(0. 0063)	(0. 0147)	(0. 0061)
C a	30	59. 667	10. 300	1. 238	1. 014	1. 036
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	61. 222	10. 708	(17, 11)	(28)	(25. 44)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	57. 333	9. 623	(0. 7335)	(0. 3195)	(0. 3101)
M g	30	18. 633	3. 528	6. 637	3. 407	3. 972
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	20. 167	3. 698	(17, 11)	(28)	(23. 68)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	16. 333	1. 435	(0. 0028)	(0. 0020)	(0. 0006)
B r	30	8. 237	21. 327	1784. 614	1. 029	1. 268
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	11. 506	27. 338	(17, 11)	(28)	(17. 03)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	3. 333	0. 647	(0. 0000)	(0. 3122)	(0. 2220)
F e	30	3. 134	5. 784	42. 434	1. 516	1. 239
1 (0. 0 ~ 0. 0)	18	1. 856	1. 361	(11, 17)	(28)	(11. 35)
2 (1. 0 ~ 1. 0)	12	5. 053	8. 868	(0. 0000)	(0. 1407)	(0. 2411)

(図6B)

Z n			30	1.057	0.271	1.819	1.671	1.774
1 (0.0 ~ 0.0)			18	1.122	0.290 (17, 11)	(28)	(27.60)	
2 (1.0 ~ 1.0)			12	0.958	0.215 (0.3150)	(0.1060)	(0.0873)	
C u			30	0.953	0.236	1.887	0.405	0.380
1 (0.0 ~ 0.0)			18	0.939	0.206 (11, 17)	(28)	(18.64)	
2 (1.0 ~ 1.0)			12	0.975	0.283 (0.2319)	(0.6888)	(0.7087)	
T i			30	0.696	0.669	3.079	1.508	1.676
1 (0.0 ~ 0.0)			18	0.843	0.764 (17, 11)	(28)	(27.51)	
2 (1.0 ~ 1.0)			12	0.475	0.435 (0.0627)	(0.1428)	(0.1053)	
R b			30	0.160	0.047	1.601	1.845	1.759
1 (0.0 ~ 0.0)			18	0.173	0.041 (11, 17)	(28)	(19.84)	
2 (1.0 ~ 1.0)			12	0.142	0.051 (0.3713)	(0.0757)	(0.0948)	

[図7A]

(図7A)

【判別分析】

基準変数名：(1)対象者

グループ 基準変数の値／範囲

1	0.00
2	1.00

表 1. 変数間の相関係数行列 【全体】

変数名	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
1) S	1.000	0.097	0.712	0.206	0.234	0.128	0.347
2) P	0.097	1.000	0.325	0.089	0.185	-0.094	0.308
3) M g	0.712	0.325	1.000	0.376	0.231	0.121	0.360
4) Z n	0.206	0.089	0.376	1.000	0.264	-0.081	0.187
5) C u	0.234	0.185	0.231	0.264	1.000	-0.035	0.247
6) T i	0.128	-0.094	0.121	-0.081	-0.035	1.000	0.036
7) R b	0.347	0.308	0.360	0.187	0.247	0.036	1.000

表 2. 2 群の判別：線形判別係数

変数名	判別係数
1) S	0.004019
2) P	-0.013291
3) M g	0.333628
4) Z n	3.363696
5) C u	-5.308847
6) T i	1.183276
7) R b	20.703250
定数	-9.936799
マハラビスの汎距離	5.328012
誤判別率の推定値	12.422 %
F 値	4.306
(自由度 1, 自由度 2) (7, 22)	
p 値	0.003888

表 3. ボックスのM検定

カイ 2 乗値	51.270
(自由度) (28)	
p 値	0.004651

[図7B]

(図7B)

表 4. 判別分析に用いた変数の有意性

変数名	ウィルスの Λ	Λ の増分	F 値 (自由度 1, 自由度 2)	p 値
1) S	0.479362	0.057432	2.995 (1, 22)	0.097549
2) P	0.469399	0.047468	2.475 (1, 22)	0.129937
3) M _g	0.446403	0.024473	1.276 (1, 22)	0.270804
4) Z _n	0.453106	0.031176	1.626 (1, 22)	0.215618
5) C _u	0.485918	0.063988	3.336 (1, 22)	0.081364
6) T _i	0.449938	0.028008	1.460 (1, 22)	0.239699
7) R _b	0.457081	0.035151	1.833 (1, 22)	0.189540
全 体	0.421930			

(各変数を除いた場合のウィルスの Λ とその変化量を示した。)

表 5. 見掛けの的中率について

(縦：実際の群—横：判別関数による群)

群	1)	2)	合計
1)	16	2	18
2)	1	11	12

的中率 86.667 %

表 6. 判別空間における各群の重心

グループ	第 1 軸
1)	2.131205
2)	-3.196807

[図8]

(図8)

No.	対象者	Na	Cl	S	P	K	Ca	Mg	Br	Fe	Zn	Cu	Ti	Rb
1	癌	2,958	1,737	893	510	138	64	18	3.6	19.0	0.9	1.0	0.7	0.20
2	癌	2,753	1,752	863	242	127	60	19	4.5	1.8	0.8	0.8	0.2	0.10
3	癌	2,682	1,572	850	441	137	48	17	3.9	1.0	0.9	1.0	0.5	0.20
4	癌	2,638	1,645	973	255	117	72	16	3.2	0.5	0.7	1.2	0.2	0.10
5	癌	2,649	1,536	876	247	131	53	17	3.6	1.1	0.9	0.9	0.1	0.10
6	癌	2,586	1,527	760	219	140	66	16	2.8	0.9	0.7	0.8	0.2	0.20
7	癌	2,558	1,267	695	239	148	58	14	2.7	1.2	1.3	1.1	0.4	0.10
8	癌	2,639	1,071	671	180	137	48	16	2.3	0.2	1.1	1.7	1.1	0.20
9	癌	2,650	1,539	873	214	125	63	17	2.9	2.1	0.9	0.9	0.5	0.20
10	癌	2,563	1,870	798	185	122	39	16	4.2	3.5	0.9	0.7	0.2	0.10
11	癌	2,632	1,460	740	219	138	66	14	3.2	28.0	1.4	1.0	0.1	0.10
12	癌	2,507	1,378	701	207	115	51	16	3.1	1.3	1.0	0.6	1.5	0.10
13	対照	3,160	1,368	1,256	247	148	69	21	2.2	1.5	1.3	1.0	0.4	0.13
14	対照	3,213	1,595	1,295	301	159	53	20	18.3	1.4	0.8	0.7	0.3	0.17
15	対照	4,689	1,628	1,994	329	211	89	28	8.6	2.8	1.4	1.2	1.5	0.25
16	対照	3,170	1,284	1,264	234	133	45	19	3.4	1.3	0.8	0.9	2.6	0.12
17	対照	3,180	950	1,365	221	145	54	20	1.8	1.7	0.9	1.1	1.7	0.15
18	対照	3,289	1,438	1,484	222	144	53	20	2.5	1.6	0.9	0.7	1.3	0.13
19	対照	3,227	1,342	1,177	228	139	51	22	2.2	1.0	1.1	1.1	0.6	0.12
20	対照	3,251	1,367	1,323	268	155	67	22	2.6	1.4	1.7	0.7	0.3	0.18
21	対照	3,234	1,123	1,356	230	152	65	21	3.0	1.9	0.9	0.8	1.9	0.15
22	対照	4,525	2,524	1,900	344	211	69	30	119.3	3.2	1.6	1.4	0.0	0.21
23	対照	2,589	1,431	813	169	127	64	17	2.7	2.3	1.2	0.9	0.3	0.10
24	対照	2,600	2,137	718	188	143	66	17	3.9	1.6	1.4	0.8	0.9	0.20
25	対照	2,668	1,598	1,667	257	133	52	19	17.3	1.1	0.8	0.9	0.2	0.20
26	対照	2,593	1,608	922	197	139	55	17	5.0	6.6	1.2	0.9	1.8	0.20
27	対照	2,667	1,617	767	174	143	62	18	4.4	0.8	0.7	0.8	0.1	0.20
28	対照	2,683	1,364	942	450	128	67	19	2.7	0.7	1.3	1.1	0.4	0.20
29	対照	2,579	1,460	920	170	143	72	16	2.9	0.7	1.1	0.7	0.6	0.20
30	対照	2,627	1,798	2,190	157	151	49	17	4.3	1.8	1.1	1.2	0.3	0.20

[図9]

(図9) 今回(2回目採血)のデータ解析結果

微量 元素 (ppm)	コントロール(8名)		がん(12人)		P値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
Na	2625.8	41.44	2651.3	115.86	0.497
Cl	1626.6	246.73	1529.5	219.65	0.384
S	1117.4	525.82	807.8	94.44	0.143
P	220.3	97.84	263.2	102.87	0.361
K	138.4	8.37	131.3	10.11	0.105
Ca	60.9	8.04	57.3	9.62	0.386
Mg	17.5	1.07	16.3	1.44	0.053
Br	5.4	4.88	3.3	0.65	0.273
Fe	1.95	1.97	5.05	8.87	0.265
Zn	1.10	0.24	0.96	0.22	0.198
Cu	0.91	0.16	0.98	0.28	0.541
Tl	0.57	0.56	0.48	0.44	0.689
Rb	0.19	0.04	0.14	0.05	0.031

[図10]

(図10)

(1回目+2回目)採血のデータ解析結果

微量 元素 (ppm)	コントロール(18名)		がん(12人)		P値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
Na	3108.0	617.67	2651.3	115.86	0.001
Cl	1535.1	356.57	1529.5	219.65	0.958
S	1297.4	427.29	807.8	94.44	0.0002
P	243.7	74.42	263.2	102.87	0.579
K	150.2	23.76	131.3	10.11	0.006
Ca	61.22	10.71	57.3	9.62	0.310
Mg	20.17	3.70	16.3	1.44	0.006
Br	11.51	27.34	3.3	0.65	0.222
Fe	1.86	1.36	5.05	8.87	0.241
Zn	1.12	0.29	0.96	0.22	0.087
Cu	0.94	0.21	0.98	0.28	0.709
Ti	0.84	0.76	0.48	0.44	0.105
Rb	0.17	0.04	0.14	0.05	0.095

[図11]

(図11)

判別解析の結果

1)2回目のデータ(対照8例、がん患者12例)

メタル:S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rb

	予測対照	予測患者	合計
実際の対照	8	0	8
実際の患者	1	11	12
合計	9	11	20

感度=91.7%(11/12)、特異度=100%(8/8)

2)1回目+2回目のデータ(対照18例、がん患者12例)

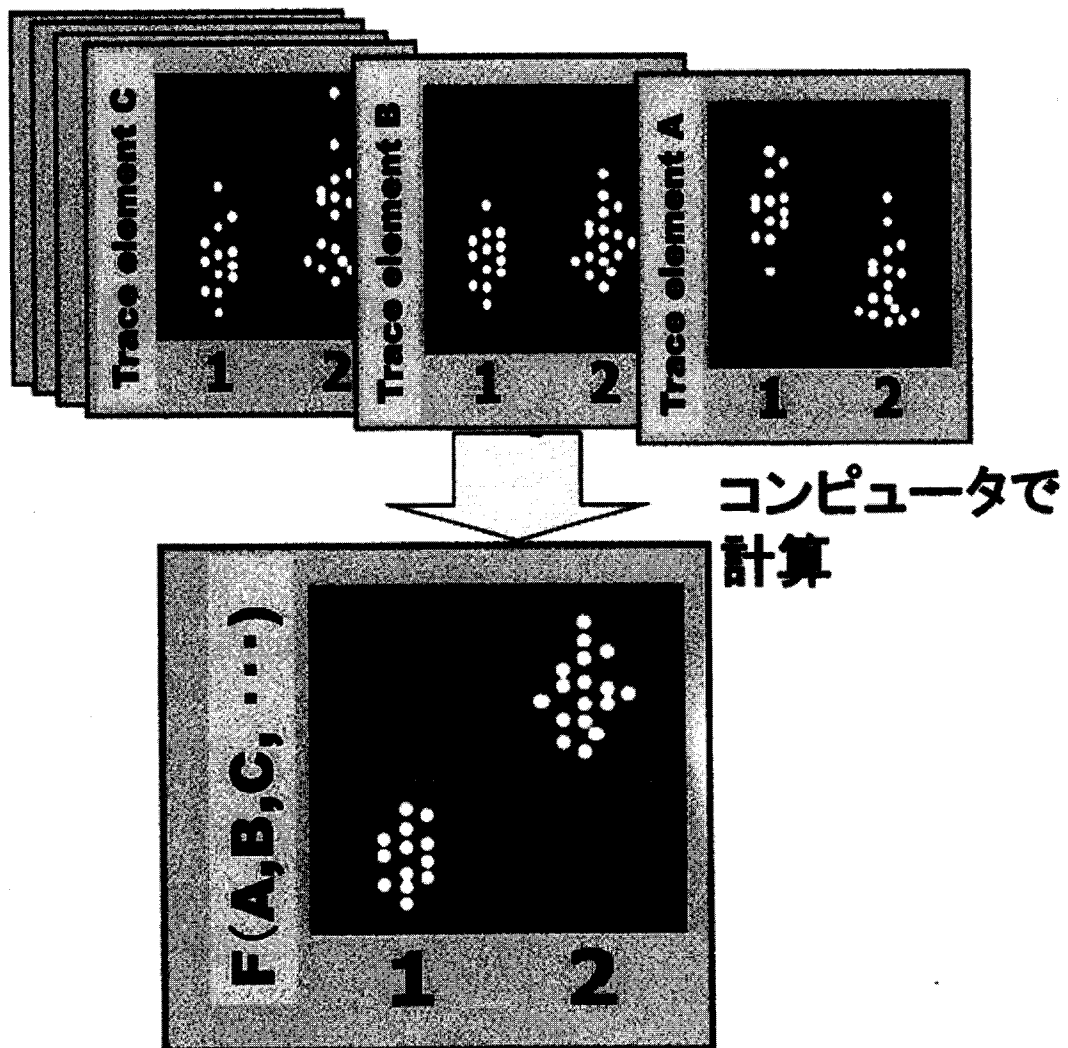
メタル:S、P、Mg、Zn、Cu、Ti、Rb

	予測対照	予測患者	合計
実際の対照	16	2	18
実際の患者	1	11	12
合計	17	13	30

感度=91.7%(11/12)、特異度=88.9%(16/18)

[図12]

(図12)



[図13]

(図13)

判別得点

グループ 基準変数の値／範囲

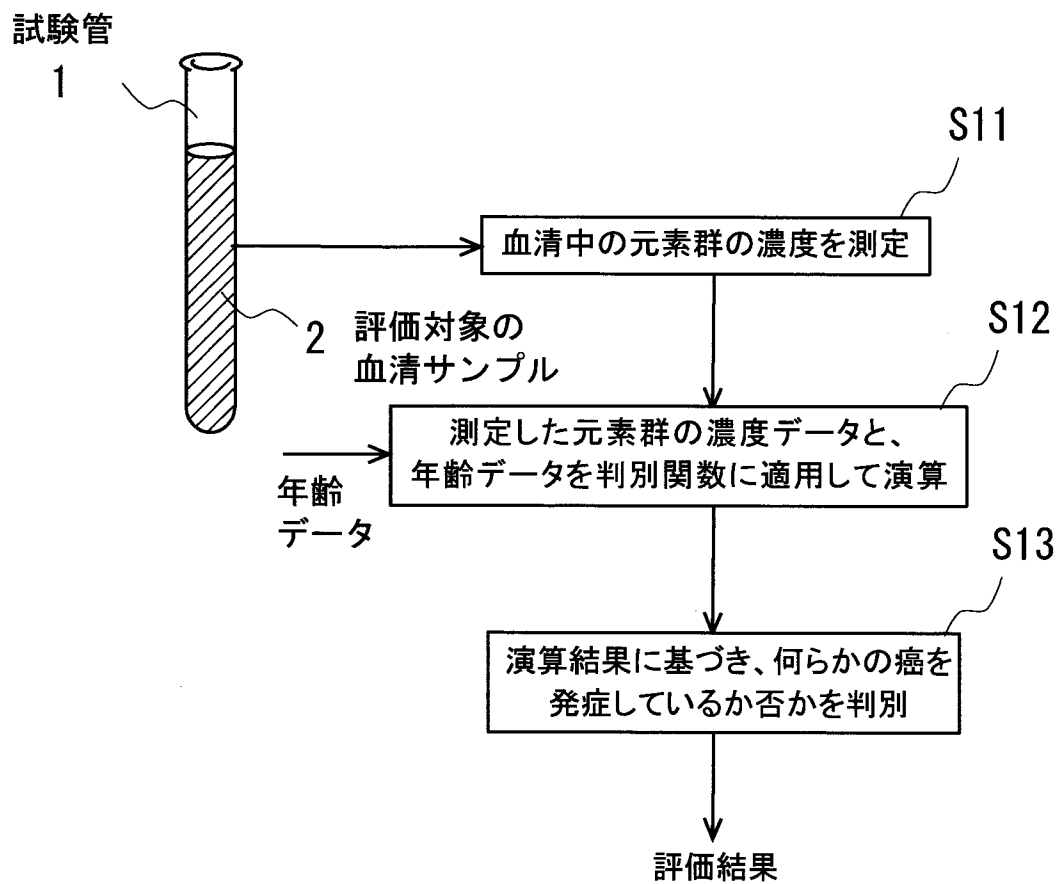
1	対照
2	症例

【判別得点一覧】

番号	群：実際	群：予測	判別得点
1	1	1	1.062593
2	1	1	0.788588
3	1	1	8.334459
4	1	1	1.845479
5	1	1	1.588518
6	1	1	3.289605
7	1	1	0.157278
8	1	1	5.241326
9	1	1	3.595670
10	1	1	5.432528
11	2	2	-4.433830
12	2	2	-2.595352
13	2	2	-4.259839
14	2	2	-5.786881
15	2	2	-3.589664
16	2	2	-1.970507
17	2	2	-4.572897
18	2	2	-4.177352
19	2	2	-0.619484
20	2	2	-2.232609
21	2	2	-3.613970
22	2	1	-0.509301
23	1	2	-1.560380
24	1	1	1.789240
25	1	1	1.975683
26	1	1	2.350742
27	1	1	-0.430854
28	1	2	-2.646223
29	1	1	1.673400
30	1	1	4.274034

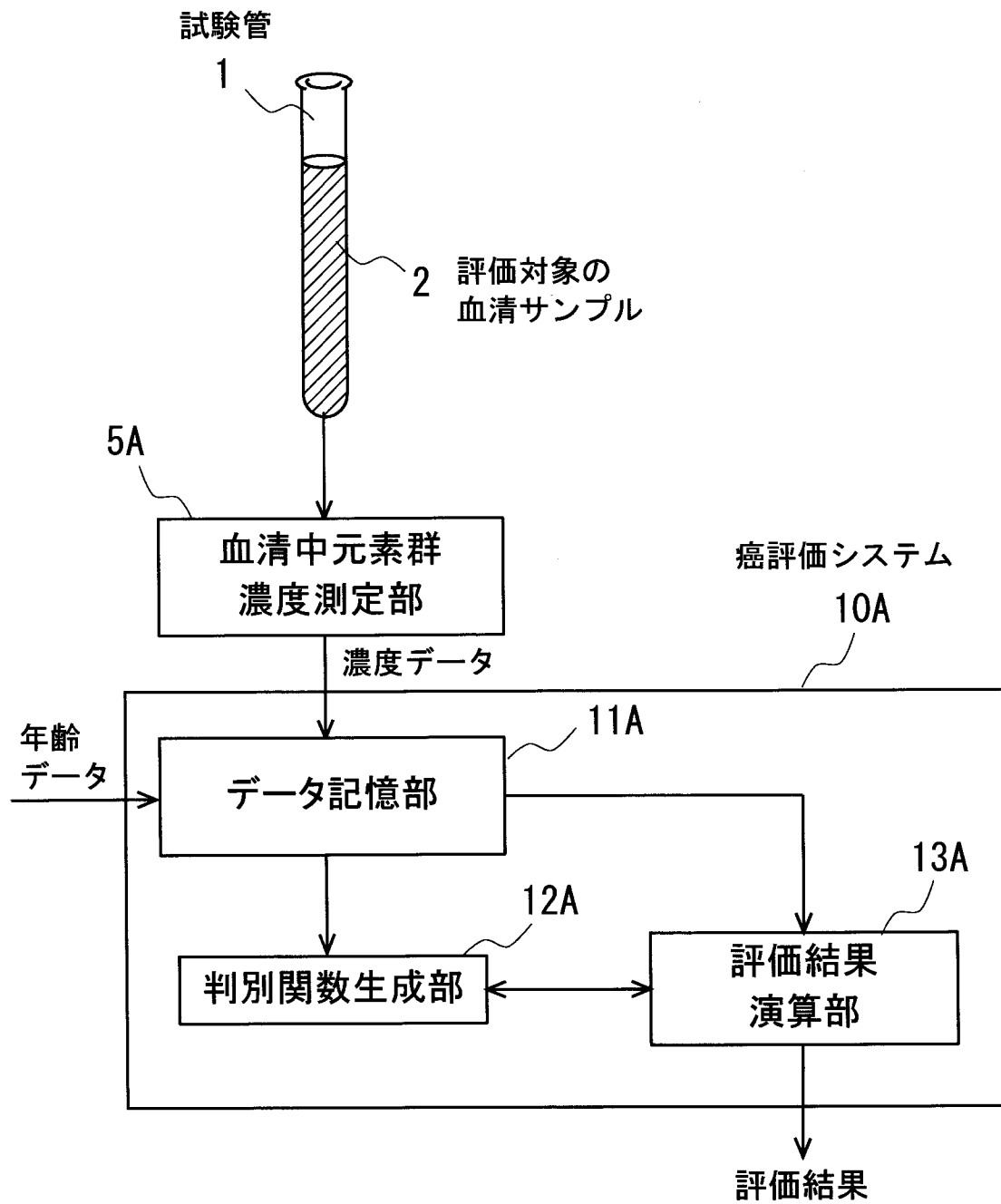
[図14]

(図14) 本発明の癌評価方法の変形例



[図15]

(図15) 本発明の癌評価システムの変形例



[図16]

区分別、部位別、性別対象者数

(図16)

区分	性別	一般人	大腸がん	乳がん	前立腺がん	総計
対照	男	30				30
	女	30				30
症例	男		43		18	61
	女		20	30		50
総計		60	63	30	18	171

[図17]

(図17)

がん患者と非がん患者の元素濃度の比較

	男		女	
	大腸がん	前立腺がん	大腸がん	乳がん
Na				
Mg				
Al				
P	↑	↓	↓	
K				
Ca		↓	↓	↑
Ti				↑
Mn			↑	↑
Fe				↑
Cu				
Zn		↑		↑
Se				
Rb			↓	↓
Ag	↑			
Sn	↑	↑	↑	
S	↑	↓		

↑ : がん患者が有意 (P<0.05) に高い

↓ : がん患者が有意 (P<0.05) に低い

[図18]

(図18)

判別分析の結果 (男)

1. 男・前立腺がん

■グループの事前確率

症例2対照1	事前確率	分析で使用されたケース	
		重み付きなし	重み付け
対照	.500	30	30.000
がん患者	.500	19	19.000
合計	1.000	49	49.000

■分類結果^a

症例2対照1			判別式による予測		合計
			対照	がん患者	
実際のデータ	度数	対照	30	0	30
		がん患者	2	16	18
	%	対照	100.0	.0	100.0
		がん患者	11.1	88.9	100.0

a. 元のグループ化されたケースのうち 95.8% 個が正しく分類されました。

2. 男・大腸がん

■グループの事前確率

症例2対照1	事前確率	分析で使用されたケース	
		重み付きなし	重み付け
対照	.500	30	30.000
がん患者	.500	43	43.000
合計	1.000	73	73.000

■分類結果^a

症例2対照1			判別式による予測		合計
			対照	がん患者	
実際のデータ	度数	対照	26	4	30
		がん患者	4	39	43
	%	対照	86.7	13.3	100.0
		がん患者	9.3	90.7	100.0

a. 元のグループ化されたケースのうち 89.0% 個が正しく分類されました。

[図19]

(図19)

判別分析の結果（女）

1. 女・大腸がん

■グループの事前確率

症例2対照1	事前確率	分析で使用されたケース	
		重み付きなし	重み付け
対照	. 500	30	30. 000
がん患者	. 500	20	20. 000
合計	1. 000	50	50. 000

■分類結果^a

症例・対照			判別式での予測		合計
			対照	がん患者	
実際のデータ	度数	対照	29	1	30
		がん患者	2	18	20
	%	対照	96. 7	3. 3	100. 0
		がん患者	10. 0	90. 0	100. 0

a. 元のグループ化されたケースのうち 94. 0% 個が正しく分類された。

2. 女・乳がん

■グループの事前確率

症例2対照1	事前確率	分析で使用されたケース	
		重み付きなし	重み付け
対照	. 500	30	30. 000
がん患者	. 500	30	30. 000
合計	1. 000	60	60. 000

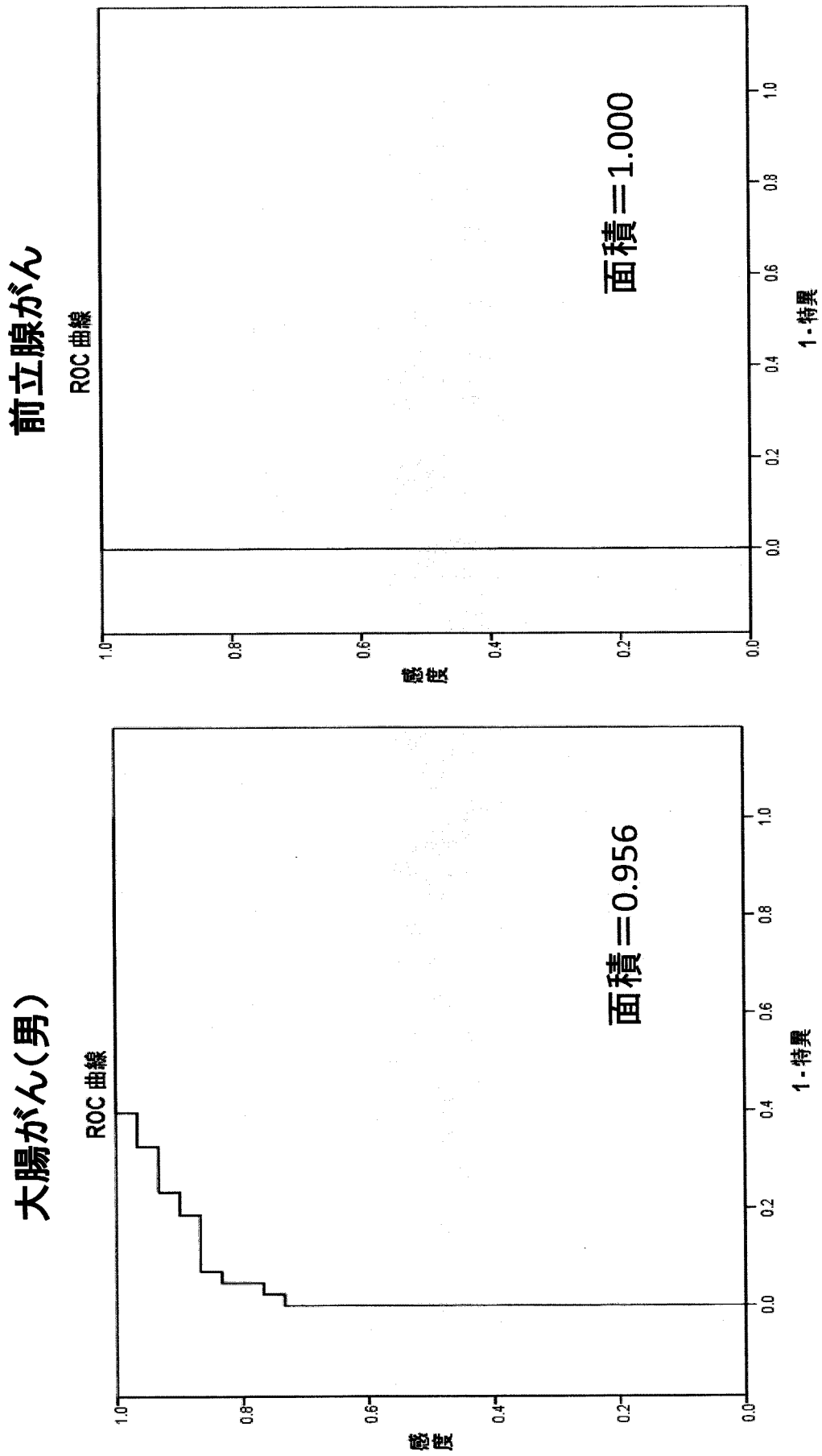
■分類結果^a

症例2対照1			判別式での予測		合計
			対照	がん患者	
実際のデータ	度数	対照	30	0	30
		がん患者	2	28	30
	%	対照	100. 0	. 0	100. 0
		がん患者	6. 7	93. 3	100. 0

a. 元のグループ化されたケースのうち 96. 7% 個が正しく分類された。

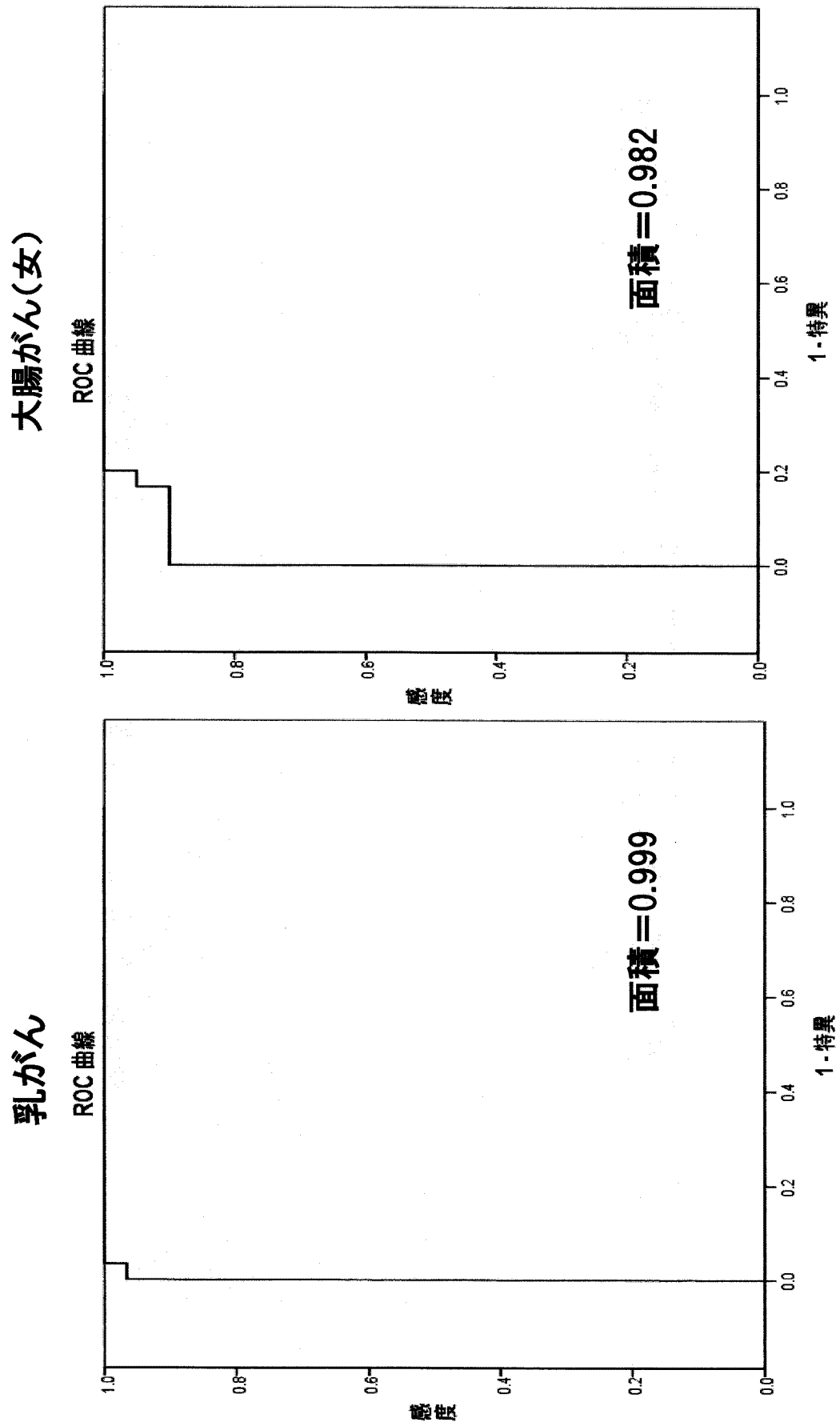
[図20]

(図20)



[図21]

(図21)



[図22]

(図22)

■前立腺がん

D = +0.0903949	×	年齢
+0.0000053	×	Na
-0.0002593	×	Mg
+0.0000492	×	Al
-0.0000252	×	P
+0.0000105	×	K
+0.0000466	×	Ca
+0.0006909	×	Ti
+0.0154933	×	Mn
-0.0001292	×	Fe
-0.0027147	×	Cu
-0.0002606	×	Zn
+0.0166826	×	Se
-0.0077824	×	Rb
-0.0019460	×	Ag
+0.0193273	×	Sn
-0.0000003	×	S
-21.5837825		(定数)

■大腸がん（男）

D = +0.0136123	×	年齢
-0.0000011	×	Na
+0.0002178	×	Mg
-0.0000481	×	Al
+0.0000408	×	P
-0.0000249	×	K
-0.0000070	×	Ca
+0.0028095	×	Ti
+0.0115894	×	Mn
-0.0000653	×	Fe
-0.0001918	×	Cu
+0.0003566	×	Zn
+0.0127215	×	Se
+0.0050739	×	Rb
-0.0015596	×	Ag
-0.0154606	×	Sn
+0.0000001	×	S
-2.5979361		(定数)

[図23]

(図23)

■乳がん

D = +0.0068043	×	年齢
+0.0000002	×	Na
-0.0001247	×	Mg
-0.0001381	×	Al
-0.0000210	×	P
+0.0000046	×	K
+0.0001442	×	Ca
+0.0093363	×	Ti
+0.0043409	×	Mn
+0.0000187	×	Fe
-0.0004532	×	Cu
-0.0007009	×	Zn
+0.0013783	×	Se
-0.0124300	×	Rb
+0.0006647	×	Ag
+0.0001697	×	Sn
+0.0000008	×	S
-10.0235054		(定数)

■大腸がん（女）

D = +0.0136123	×	年齢
-0.0000011	×	Na
-0.0002178	×	Mg
+0.0000481	×	Al
-0.0000408	×	P
+0.0000249	×	K
+0.0000070	×	Ca
+0.0028095	×	Ti
+0.0115894	×	Mn
-0.0000653	×	Fe
+0.0001918	×	Cu
-0.0003566	×	Zn
-0.0127215	×	Se
-0.0050739	×	Rb
-0.0015596	×	Ag
+0.0154606	×	Sn
-0.0000001	×	S
+2.5979361		(定数)

[図24]

(図24)

大腸がん(男)

判別得点	正常確率	がん確率
4.26113	0.99994	0.00006
2.71075	0.99755	0.00245
2.64777	0.99715	0.00285
2.62824	0.99701	0.00299
2.51741	0.99610	0.00390
2.34878	0.99416	0.00584
2.32378	0.99380	0.00620
2.15556	0.99074	0.00926
2.13823	0.99035	0.00965
2.09675	0.98935	0.01065
1.72989	0.97462	0.02538
1.63823	0.96855	0.03145
1.52412	0.95902	0.04098
1.50855	0.95752	0.04248
1.40987	0.94674	0.05326
1.36239	0.94067	0.05933
1.25759	0.92493	0.07507
1.25529	0.92454	0.07546
1.18552	0.91196	0.08804
1.18157	0.91119	0.08881
1.13851	0.90244	0.09756
1.07806	0.88885	0.11115
0.77816	0.79530	0.20470
0.73266	0.77690	0.22310
0.70921	0.76696	0.23304
0.70274	0.76417	0.23583
0.59413	0.71386	0.28614
0.45574	0.64132	0.35868
0.31203	0.55852	0.44148
0.22743	0.50788	0.49212

0.04211	0.39782	0.60218
-0.02762	0.35838	0.64162
-0.04219	0.35036	0.64964
-0.05852	0.34146	0.65854
-0.10601	0.31624	0.68376
-0.12809	0.30486	0.69514
-0.18557	0.27636	0.72364
-0.34736	0.20553	0.79447
-0.39093	0.18894	0.81106
-0.39535	0.18732	0.81268
-0.42743	0.17584	0.82416
-0.54597	0.13822	0.86178
-0.56432	0.13305	0.86695
-0.57239	0.13082	0.86918
-0.69106	0.10162	0.89838
-0.69409	0.10095	0.89905
-0.88548	0.06615	0.93385
-0.91651	0.06168	0.93832
-1.03413	0.04719	0.95281
-1.06483	0.04398	0.95602
-1.07075	0.04338	0.95662
-1.08313	0.04216	0.95784
-1.14333	0.03669	0.96331
-1.15770	0.03548	0.96452
-1.19916	0.03222	0.96778
-1.20195	0.03201	0.96799
-1.29571	0.02571	0.97429
-1.30046	0.02543	0.97457
-1.32663	0.02391	0.97609
-1.33421	0.02349	0.97651
-1.33555	0.02341	0.97659
-1.35808	0.02221	0.97779
-1.37049	0.02157	0.97843
-1.39854	0.02019	0.97981
-1.40132	0.02005	0.97995
-1.53728	0.01454	0.98546
-1.60681	0.01233	0.98767
-1.79754	0.00782	0.99218
-1.87906	0.00644	0.99356
-2.37682	0.00195	0.99805
-2.90785	0.00054	0.99946
-2.90865	0.00054	0.99946
-3.58334	0.00011	0.99989

[図25]

(図25)

前立腺がん

判別得点	正常確率	がん確率
-3.91828	1.00000	0.00000
-2.83060	1.00000	0.00000
-2.55968	1.00000	0.00000
-2.42911	0.99999	0.00001
-2.41444	0.99999	0.00001
-2.40018	0.99999	0.00001
-2.26829	0.99999	0.00001
-2.20148	0.99998	0.00002
-2.06408	0.99997	0.00003
-1.99179	0.99996	0.00004
-1.96462	0.99996	0.00004
-1.93831	0.99995	0.00005
-1.91920	0.99995	0.00005
-1.84619	0.99993	0.00007
-1.79468	0.99991	0.00009
-1.72974	0.99988	0.00012
-1.64717	0.99983	0.00017
-1.58259	0.99978	0.00022
-1.45881	0.99964	0.00036
-1.35360	0.99944	0.00056
-1.12337	0.99856	0.00144
-1.09644	0.99839	0.00161
-0.87852	0.99605	0.00395
-0.75881	0.99355	0.00645
-0.74684	0.99323	0.00677
-0.74559	0.99319	0.00681
-0.29466	0.95786	0.04214
-0.26188	0.95205	0.04795
0.11325	0.80871	0.19129
0.13739	0.79283	0.20717
0.32381	0.63954	0.36046
0.58782	0.37395	0.62605
0.60800	0.35468	0.64532
1.62390	0.00826	0.99174
1.77860	0.00438	0.99562
2.28952	0.00054	0.99946
2.47050	0.00025	0.99975
2.56395	0.00017	0.99983
2.76845	0.00007	0.99993
2.77136	0.00007	0.99993
2.88942	0.00005	0.99995
2.92863	0.00004	0.99996
3.06737	0.00002	0.99998
3.11103	0.00002	0.99998
3.14389	0.00002	0.99998
3.18904	0.00001	0.99999
3.25524	0.00001	0.99999
3.82273	0.00000	1.00000
4.77506	0.00000	1.00000

[図26]

(図26)

乳がん(女)

判別得点	正常確率	がん確率
-2.98095	0.99998	0.00002
-2.95453	0.99998	0.00002
-2.93045	0.99997	0.00003
-2.63524	0.99992	0.00008
-2.61017	0.99992	0.00008
-2.42915	0.99984	0.00016
-2.30177	0.99975	0.00025
-2.11123	0.99949	0.00051
-2.04521	0.99936	0.00064
-2.02333	0.99931	0.00069
-1.87751	0.99883	0.00117
-1.86025	0.99875	0.00125
-1.81894	0.99856	0.00144
-1.81507	0.99854	0.00146
-1.80756	0.99850	0.00150
-1.73916	0.99808	0.00192
-1.70252	0.99781	0.00219
-1.65372	0.99739	0.00261
-1.59426	0.99677	0.00323
-1.53140	0.99595	0.00405
-1.48036	0.99514	0.00486
-1.42753	0.99413	0.00587
-1.39318	0.99336	0.00664
-1.32500	0.99153	0.00847
-1.24259	0.98865	0.01135
-1.15700	0.98462	0.01538
-1.13063	0.98311	0.01689
-1.05834	0.97821	0.02179
-0.86211	0.95685	0.04315
-0.76118	0.93913	0.06087
-0.42056	0.81932	0.18068
-0.03411	0.53061	0.46939
0.08686	0.42257	0.57743
0.60041	0.10356	0.89644
0.73449	0.06659	0.93341

0.82726	0.04863	0.95137
0.86243	0.04310	0.95690
0.96700	0.03000	0.97000
0.99958	0.02678	0.97322
1.20722	0.01287	0.98713
1.22653	0.01202	0.98798
1.27632	0.01007	0.98993
1.37279	0.00714	0.99286
1.50423	0.00446	0.99554
1.79234	0.00159	0.99841
1.79358	0.00158	0.99842
2.01836	0.00071	0.99929
2.01972	0.00070	0.99930
2.06475	0.00060	0.99940
2.20638	0.00036	0.99964
2.28913	0.00027	0.99973
2.44711	0.00015	0.99985
2.53880	0.00011	0.99989
2.54333	0.00011	0.99989
2.54798	0.00011	0.99989
3.08437	0.00002	0.99998
3.15597	0.00001	0.99999
3.20250	0.00001	0.99999
3.65667	0.00000	1.00000
5.68891	0.00000	1.00000

[図27]

(図27)

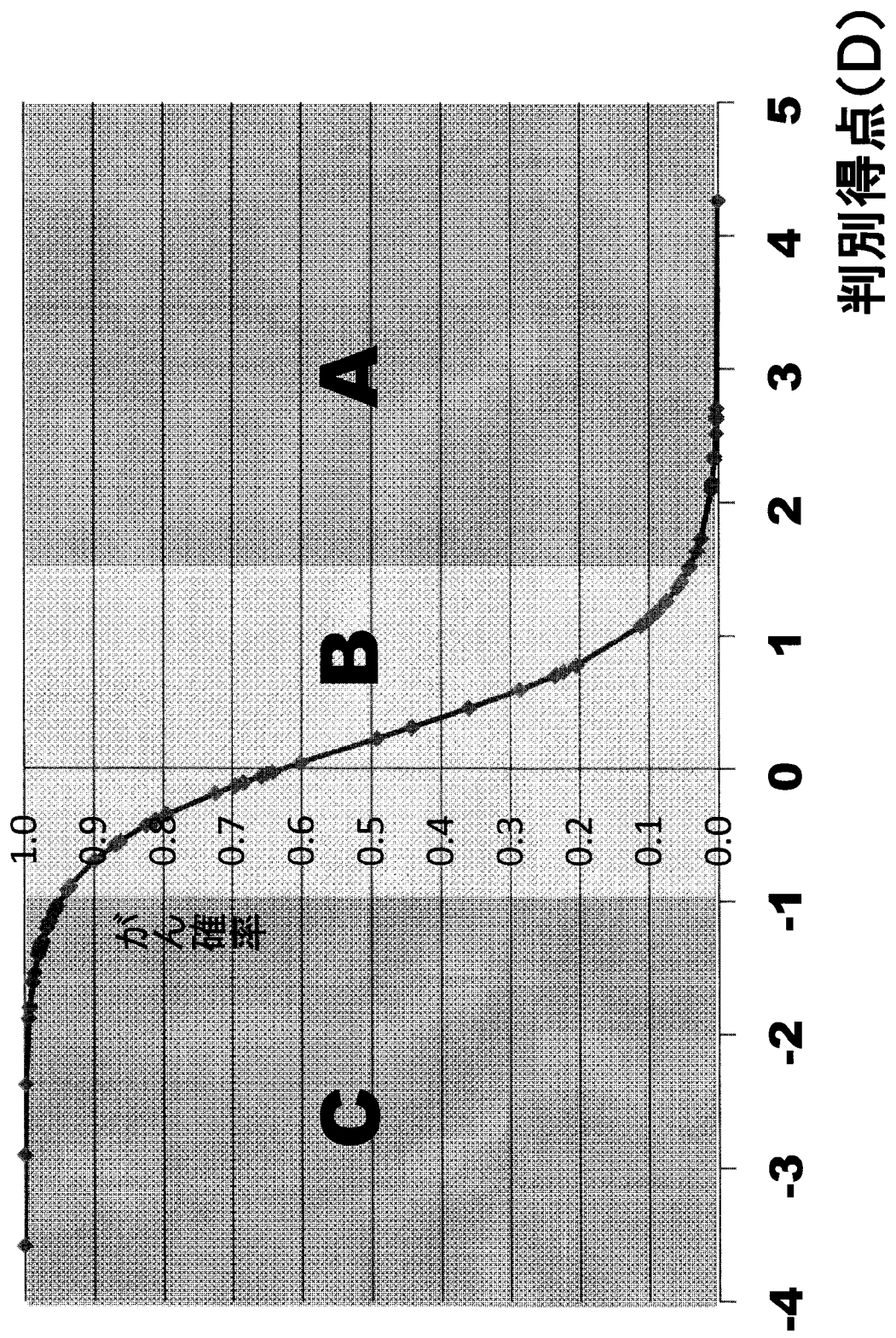
大腸がん(女)

判別得点	正常確率	がん確率
-3.24529	0.99997	0.00003
-2.38315	0.99961	0.00039
-2.13943	0.99921	0.00079
-2.07780	0.99905	0.00095
-2.06346	0.99901	0.00099
-2.01036	0.99884	0.00116
-1.75176	0.99753	0.00247
-1.70081	0.99713	0.00287
-1.65313	0.99671	0.00329
-1.64231	0.99660	0.00340
-1.53382	0.99533	0.00467
-1.51476	0.99506	0.00494
-1.35965	0.99224	0.00776
-1.35369	0.99210	0.00790
-1.25995	0.98963	0.01037
-1.21155	0.98807	0.01193
-1.20203	0.98773	0.01227
-1.07693	0.98239	0.01761
-0.89926	0.97069	0.02931
-0.87592	0.96868	0.03132
-0.82688	0.96400	0.03600
-0.73886	0.95388	0.04612
-0.66504	0.94336	0.05664
-0.64175	0.93960	0.06040
-0.27008	0.83939	0.16061
-0.22095	0.81899	0.18101
-0.08299	0.75113	0.24887
-0.01011	0.70906	0.29094
0.00790	0.69803	0.30197
0.14702	0.60580	0.39420
0.26482	0.52099	0.47901
0.42470	0.40488	0.59512
0.60649	0.28524	0.71476
0.78774	0.18992	0.81008
0.98665	0.11566	0.88434
1.06033	0.09531	0.90469
1.09377	0.08718	0.91282
1.13290	0.07847	0.92153
1.20094	0.06519	0.93481
1.47117	0.03059	0.96941
1.64857	0.01840	0.98160
1.89601	0.00899	0.99101
2.23132	0.00338	0.99662
2.31515	0.00264	0.99736
2.34141	0.00245	0.99755
2.70948	0.00083	0.99917
3.16372	0.00022	0.99978
3.47359	0.00009	0.99991
3.59696	0.00006	0.99994
3.85111	0.00003	0.99997

[図28]

大腸がん(男)リスク判定

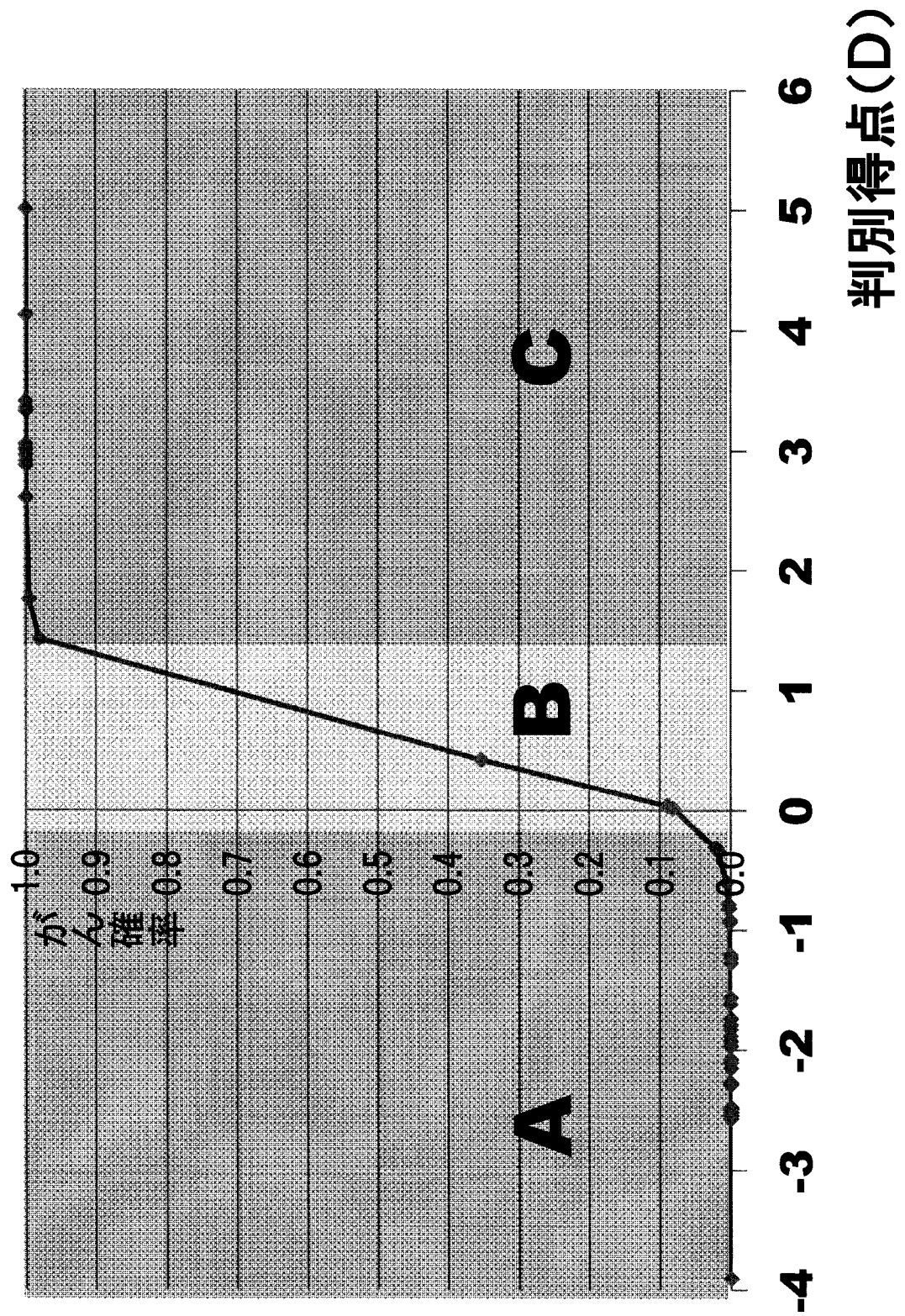
(図28)



[図29]

前立腺がんリスク判定

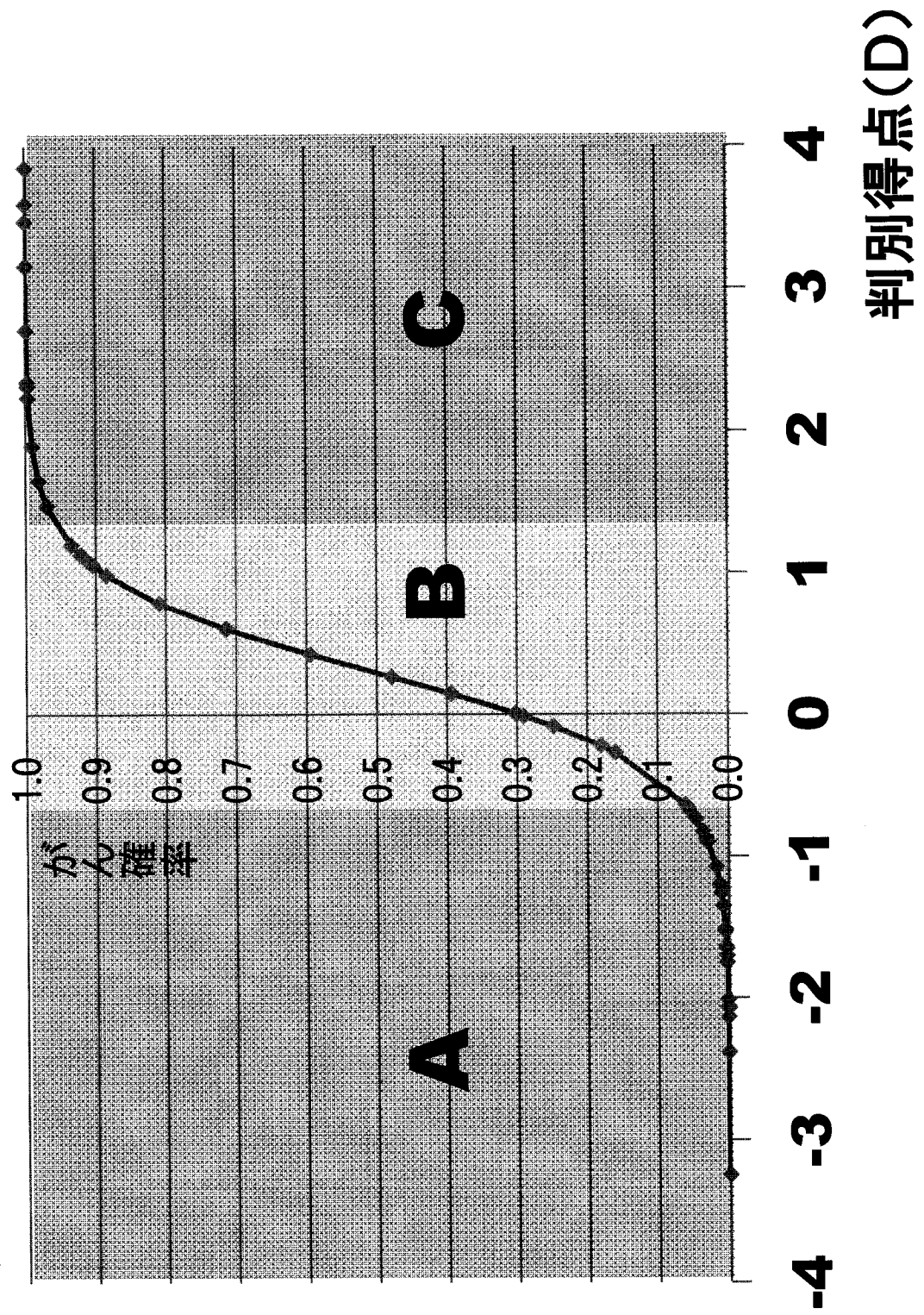
(図29)



[図30]

大腸がん(女)リスク判定

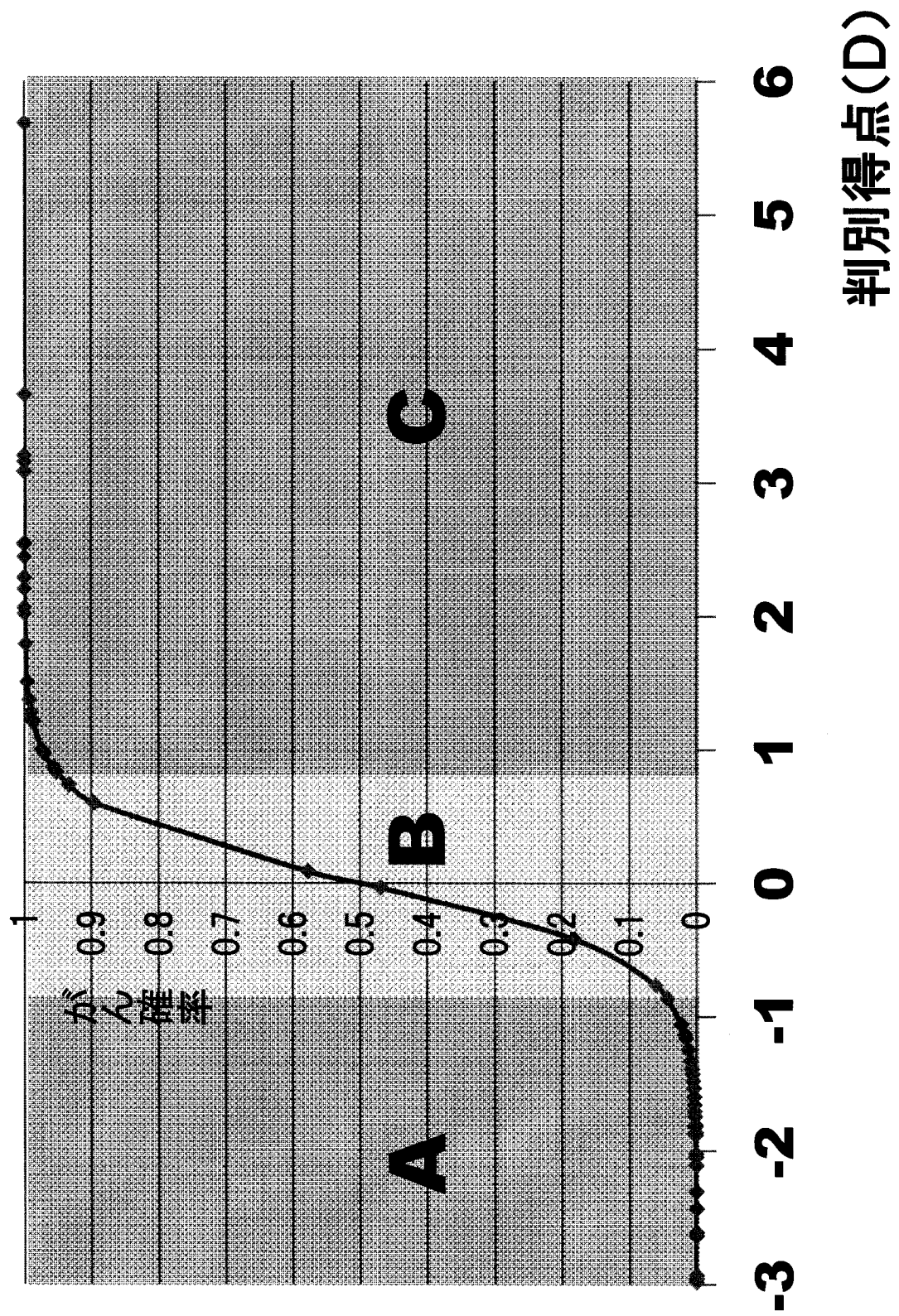
(図30)



[図31]

乳がんリスク判定

(図31)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N33/84(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N33/84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y/A	Hong-Dar Isaac Wu et al., Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients, Biological Trace Element Research, 2006, Vol.113, P.9-18	1, 8, 9, 16/2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 15/3, 5, 11, 13
Y/A	Hirofumi TAKAGI, "Discriminant analysis and multiple logistic model", Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1995, vol.174, no.4, pages 285 to 289	2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 15/1, 3, 5, 8, 9, 11, 13, 16
A	JP 2005-524071 A (Future Data Inc.), 11 August 2005 (11.08.2005), table 8 & US 2003/0203495 A1 & WO 2003/091725 A1 & AU 2003223735 A1	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 June 2015 (04.06.15)

Date of mailing of the international search report
16 June 2015 (16.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057005

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-47715 A (La Belle Vie, Inc.), 10 March 2011 (10.03.2011), claims (Family: none)	1-16
A	Sanjeev K. GUPTA et al., Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients, Journal of Surgical Oncology, 1991, Vol.46, No.3, P.178-181	1-16
A	Chao Tan et al., Early prediction of lung cancer based on the combination of trace element analysis in urine and an Adaboost algorithm, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009.04, Vol.49, No.3, P.746-752	1-16

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N33/84(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N33/84

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/Y/A	Hong-Dar Isaac Wu et al., Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients, Biological Trace Element Research, 2006, Vol.113, P.9-18	1, 8, 9, 16/2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 15/3, 5, 11, 13
Y/A	高木廣文, 判別分析と多重ロジスティックモデル, 医学のあゆみ, 1995, Vol.174, No. 4, P. 285-289	2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 15/1, 3, 5, 8, 9, 11, 13, 16

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 6 . 0 6 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

海野 佳子

2 J

3 9 0 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-524071 A (フューチャー データ インコーポレイティド) 2005.08.11, 表 8 等 & US 2003/0203495 A1 & WO 2003/091725 A1 & AU 2003223735 A1	1-16
A	JP 2011-47715 A (ら・べるびい株式会社) 2011.03.10, 特許請求の 範囲 (ファミリーなし)	1-16
A	Sanjeev K. GUPTA et al., Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients, Journal of Surgical Oncology, 1991, Vol.46, No.3, P.178-181	1-16
A	Chao Tan et al., Early prediction of lung cancer based on the combination of trace element analysis in urine and an Adaboost algorithm, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009.04, Vol.49, No.3, P.746-752	1-16