

厚生労働科学研究費補助金

政策科学総合研究事業

(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)

ビッグデータからの機械学習による前立腺
癌小線源療法の前予測法の開発と
均てん化への応用

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 和正

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

・ 総括研究報告	
ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の 予後予測法の開発と均てん化への応用に関する研究	----- 1
中村和正	
(資料) JPOPS 入力データからピックアップした機械学習解析対象項目	
・ 分担研究報告	
1. 予後予測法の臨床的評価	----- 8
斉藤史郎	
2. 予後予測法の臨床的評価	----- 10
萬 篤憲	
3. 予後予測法の臨床的評価	----- 12
伊藤一人	
4. 機械学習による予後予測法の開発	----- 14
馬込大貴	
5. 詳細な研究計画の作成支援、予後予測法の臨床研究的評価	----- 17
小島伸介	
6. 研究計画・予後予測法への統計学的助言	----- 19
菊池 隆	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 22

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

総括 研究報告書

ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の予後予測法の
開発と均てん化への応用

研究代表者 中村 和正 浜松医科大学 医学部 教授

研究要旨：

ヨウ素125シード線源を用いた小線源療法に関する前向きコホート研究 (JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation) のコホート1の入力項目全291個の中から、生存率、有害事象に関係のない項目を除き、機械学習に用いる解析対象項目を選別した。また、機械学習による治療成績の評価の有効性を確認するため、60Gy以上の外部照射を施行された限局性前立腺癌の匿名化されたデータを用いて、機械学習による予後予測モデルの有用性を確認した。POPSコホート1のデータを用いて、一般的に知られている予後因子 (T因子、治療前PSA値、Gleason score、照射線量、ホルモン療法の有無等が、PSA非再発率に影響するかどうかを調べた。次に、臨床特徴量、治療特徴量とPSA再発、有害事象の関係についてロジスティック回帰、サポートベクターマシン (SVM)、ランダムフォレスト (RF)、ディープラーニング (DNN) の機械学習を用いて解析した。学習データではRFやDNNで予測精度が上がる傾向にあった。今後、コホート2の約3600例を解析対象に加え、さらに症例を増やして研究を進めていく予定である。

研究分担者

斉藤史郎 東京医療センター・医長
萬 篤憲 東京医療センター・医長
伊藤一人 群馬大学・准教授
馬込大貴 駒沢大学・講師
小島伸介 臨床研究情報センター・TRI専門職
菊池 隆 臨床研究情報センター・上席研究員

A . 研究目的

前立腺癌の放射線治療の予後因子としては、T因子、PSA値、Gleason分類などがある。これらによって低・中・高リスクに分類され、大まかな予後予測が可能で、それに沿ったノモグラムが作成されてい

る。しかし、それ以外の患者背景や検査所見、照射線量、治療パラメータなどの多くの因子を網羅的に分析し、治療結果を予測する方法については国内外を含めてほとんど研究が進められていない。

我々は、ヨウ素125シード線源を用いた小線源療法に関する前向きコホート研究 (JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation) を実施してきた。本研究には全国74施設 (小線源療法を施行する施設の約70%) が参加し、2005年から2010年

までに小線源療法で治療された約7000例（同時期に本邦で小線源療法により治療された症例の約40%）が前向き登録された。調査項目は、患者・家族背景、生活歴、T因子、PSA値、Gleason分類などの腫瘍因子、小線源治療パラメータ、外照射併用の有無等の治療因子、PSA再発の有無、生死、有害事象の有無などで、少なくとも5年以上の経過観察が行われている世界的に類を見ないビッグデータである。2005年から2007年までのコホート1の2339例のデータクリーニングが終了し、2010年までのコホート2の約4600例についても平成28年11月で5年の経過観察が終了し、これらのビッグデータが使用可能となる予定である。

本研究の目的は、JPOPSによって得られたビッグデータを用いて、詳細な臨床情報を機械学習させることにより、新しい前立腺癌の予後予測システムを開発することである。

B . 研究方法

JPOPS 研究のコホート 1（2005-2007年）で収集された 2339 例のデータのクリーニングはすでに終了している。平成 29 年度は、このデータを用いて、研究を開始した。

1)機械学習に用いる解析対象項目の選別

JPOPS 研究のコホート 1（2005-2007年）の入力項目全 291 個の中から、生存率、有害事象に関係のない項目を除き、機械学習に用いる解析対象項目を選別した。

2)前立腺癌外部照射データでの機械学習の予後予測精度向上の検証

機械学習による治療成績の評価の有効性

を確認するため、1995 年から 2002 年に限局性前立腺癌に対して 60Gy 以上の外部照射を実施した 679 例(Nakamura K, et al. External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(3):200-4.)の匿名化されたデータを用いて、再発の有無の予測を行った。

3)POPS コホート 1 での PSA 非再発率に関する予後因子解析

POPS コホート 1 のデータを用いて、一般的に知られている予後因子（T 因子、治療前 PSA 値、Gleason score、照射線量、ホルモン療法の有無等が、PSA 非再発率に影響するかどうかを調べた。

4)POPS コホート 1 での機械学習による予後予測精度向上の検証

POPS コホート 1 のデータを用いて、ロジスティック回帰、サポートベクターマシン(SVM)、ランダムフォレスト(RF)、ディープラーニング(DNN)の機械学習を用いて、解析対象項目と PSA 再発、有害事象の関係の解析を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究はすでにJPOPSで登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。また、JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセットについては臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。

本年度、JPOPS研究のコホート1のデータを用いて解析を開始したが、データの移送においては、フォルダにパスワードにて暗号化した。また、解析用のパソコンにお

いてもパスワード等で厳重に管理されている。

研究の透明性確保のため、研究代表者の所属機関（浜松医科大学）において倫理審査を受け、平成29年7月26日に倫理審査委員会の承認を得た（研究番号17-095）。また、解析を担当する駒沢大学においても同様に平成29年7月21日に倫理審査委員会の承認を得た（通知番号17-18）。

匿名化された既存データのみを用いる観察研究ではあるが、今後も、ハード、ソフトウェアおよびデータの移送のすべてのレベルでセキュリティを強固にする。

C . 研究結果

1) 機械学習に用いる解析対象項目の選別

JPOPS 研究のコホート 1（2005-2007年）の入力項目全 291 個の中から、機械学習に用いる解析対象項目を選別した（資料 1）。特に、臨床的に生存率、有害事象に関係あると考えられる項目を Limited database、その他の項目もすべて含めた Large database に分類した。

2) 前立腺癌外部照射データでの機械学習の予後予測精度向上の検証

1995 年から 2002 年に限局性前立腺癌に対して 60Gy 以上の外部照射を実施した 679 例の匿名化されたデータを用いて、再発の有無の予測を行った。予測には、Logistic 回帰と機械学習の一種である Support vector machine (SVM) を用いた。データ欠損値のある症例を除いた 450 例について、440 例を Training、10 例を Validation として用い、臨床特徴量（PSA、Gleason score 等）のみを用いる場合、治

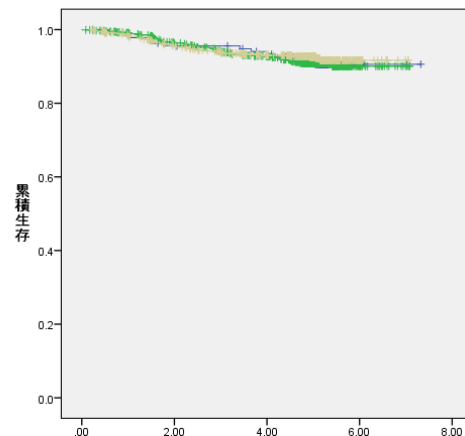
療特徴量（処方線量、照射方法等）のみを用いる場合、すべてを用いる場合の 3 つのモデルを作成し、予測精度を比較した。SVM では有意に予後予測精度が向上しており、機械学習による予後予測モデルの有用性を確認した。

3) POPS コホート 1 での PSA 非再発率に関する予後因子解析

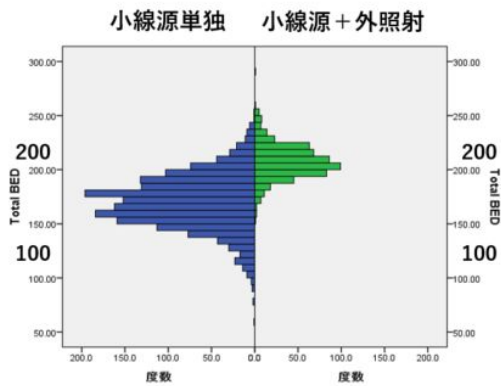
POPS コホート 1 のデータを用いて、一般的に知られている予後因子（T 因子、治療前 PSA 値、Gleason score、照射線量、ホルモン療法の有無等が、PSA 非再発率に影響するかどうかを調べた。

解析対象 2316 例のうち、治療前 PSA、T 因子、Gleason score すべてが入力されており（いずれかが未記入 10 例）かつ D90 が入力されている（未記入 11 例）2295 例で解析を実施した。エンドポイントを Phoenix 定義での PSA 再発とした。年齢中央値 69 歳（45 - 89 歳）、観察期間中央値 5 年（0.09-7.24 年）であった。

NCCN（National Comprehensive Cancer Network）リスク分類（低リスク 1045 例、中リスク 1113 例、高リスク 137 例）の PSA 非再発率に差がなかった。



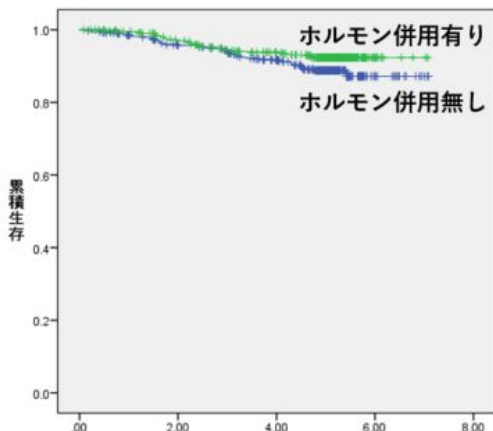
2295 例のうち、小線源単独 1751 例、外照射併用 544 例であった。小線源および外照射での投与線量については、biological equivalent dose (BED) にて換算して比較した。



BED の分布ヒストグラムでは、外照射併用例で全体的に高線量が投与されていることがわかった。しかし、Total BED を 120 以下 (59 例)、120-160 (541 例)、160-200 (1124 例)、200 より大 (571 例) にて比較したが、PSA 非再発率に差は無かった。

ホルモン療法については、ホルモン療法無し 1159 例、有り 1136 例であったが、PSA 非再発率に差は無かった。

各リスク群でのホルモン療法の有無の影響を調べたところ、中リスク群で、ホルモン療法有りが有意に PSA 非再発率が良好であった (P=0.046)。



外照射の有無では、PSA 非再発率に差はなかった。

また、前立腺体積の中央値は 25.1ml (7-71ml)であったが、40ml 以上群で PSA 非再発率は 100%で、他の群と比較して有意に PSA 非再発率が良好であった。(40ml 以上 vs 20ml 以下 P=0.18、40ml 以上 vs 20-30ml P=0.002、40ml 以上 vs 30-40ml P=0.02)。

有害事象に関しては、Grade 2 以上の有害事象の割合を外照射の有無で比較したところ、外照射は有意に消化器系の晩期有害事象の頻度を上昇させていた (P=0.000)。泌尿器系については、急性期は外照射無しがむしろ高いが (P=0.000)、晩期では差がなかった (P=0.514)。

また、治療計画パラメータと有害事象に関しては、R100 (処方線量の 100%の線量が投与された直腸容積)は Grade 2 以上の消化器系晩期有害事象が見られた群で有意に高かった (有害事象無し 0.4920 ml vs 有り 0.9174 ml P=0.004)。R150 (処方線量の 150%の線量が投与された直腸容積)も同様であった (有害事象無し 0.0514 ml vs 有り 0.1458 ml P=0.004)。

一方、尿路系の有害事象については、UD90 (平等に投与された線量のうち、90%の尿道容積に投与された線量の下限)のみが晩期有害事象と関連していた (有害事象無し 140.28 Gy vs 有り 147.12 Gy P=0.034)。また尿路系有害事象の Grade が高いほど、治療前 IPSS (国際前立腺症状スコア) が高い傾向にあった。

4) POPS コホート 1 での機械学習による

予後予測精度向上の検証

上記解析結果を踏まえ、POPS コホート1のデータを用いて、ロジスティック回帰およびサポートベクターマシン(SVM)、ランダムフォレスト(RF)、ディープラーニング(DNN)の機械学習手法を用いて、PSA再発、有害事象発生率の予測を改善できるかを検討した。入力特徴量は、予後と関連がありそうな特徴量のみ厳選した Limited Database となるべく多くの特徴量を採用した Large Database の2つのデータセットを用いた。評価法は 10-fold cross-validation 法を用いて Accuracy(全症例の内、正しく予測できた症例の割合)、Precision(再発と予測した症例の内、真に再発した症例の割合)、Recall(再発症例の内、真に再発した症例の割合)を評価指標とした。学習データでは RF や DNN で予測精度が上がる傾向にあったが、テスト症例の予測精度は現時点ではいずれも低かった。

D . 考察

平成29年度では、JPOPSコホート1からの有効性解析対象例2316例の臨床特徴量、治療特徴量とPSA非再発率、臨床的非再発率、全生存率、直腸および尿路有害事象発生率との関係に対する機械学習を開始した。現時点では、学習データではRFやDNNで予測精度が上がる傾向にあったが、テスト症例の予測精度はいずれも低かった。今後、DNNの内部構造を工夫してさらに精度を上げる工夫を試みている。また、PSA非再発率だけではなく、臨床的再発率等と特徴量との関連も調べる予定である。

今後、コホート2の約3600例も解析対象に加えることができる予定で、さらに症例を増やして研究を進めていく予定である。

また、治療後のPSAの推移のデータもあり、治療後のPSAの動きを機械学習させ、再発を予測できるかについても新たに研究を進めていく予定である。

E . 結論

JPOPSコホート2316例のデータを用いて、臨床特徴量、治療特徴量を機械学習させることにより、PSA非再発率、臨床的非再発率、全生存率、直腸および尿路有害事象発生率を推測できるかについて解析を開始した。

本研究の遂行により、従来にない、正確な予後予測アルゴリズムを確立することができれば、以下のような活用が期待できる。

1) 小線源療法にて治療された患者で、治療時点の背景因子、治療パラメータ等を入力することで、PSA非再発率、有害事象発生確率を正確に予測できる。

2) 治療結果が正確に予測されれば、再発リスクの低い症例では経過観察期間を延ばすことが可能となる。また、再発リスクが高いと判断されれば、密な経過観察を行い、再発の時点で早期に治療介入することが可能となる。このように個別化した介入が可能となり、医療費削減効果が期待できる。

3) 治療パラメータを入力することで、再発確率が計算できるため、各施設間の治療成績の予測が可能となる。これにより、治療成績の施設差を明らかとすることができ、放射線治療の質の均てん化に役立てる

ことができる。

4) 現在、前立腺癌の高線量率組織内照射の成績調査、陽子線治療、炭素線治療の前向き臨床試験、強度変調放射線治療の前向き登録が進行しており、研究代表者の中村はそのすべてに分担研究者等として関与している。本研究で機械学習による予後予測法を確立することにより、その研究プロセスを応用して、小線源療法のみならず、前立腺癌放射線治療モダリティすべての予後予測アルゴリズムの確立が期待される。

F . 健康危険情報

本研究はすでにJPOPSで登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura K, Konishi K, Komatsu T, Sasaki T, Shikama N. Patterns of radiotherapy infrastructure in Japan and in other countries with well-developed radiotherapy infrastructures. Jpn J Clin Oncol 2018;48(5):476-479

2. 学会発表

1. 中村和正. 「QOL から見た各種限局癌の比較 -外照射療法-」パネルディスカッション「QOL からみた各種限局癌治療の比較」第十四回前立腺癌密封小線源永久挿入治療研究会 東京 2018.1.21
2. 中村和正. 「前立腺癌に対するX線外部照射の現状と展望」シンポジウム5 . 最

新エビデンスに基づく前立腺癌診療の現状と今後の展望. 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会 2017.11.19 大阪

3. 中村和正. 「前立腺癌外部照射における課題と展望」(シンポジウム)シンポジウム1 前立腺癌治療における課題と展望. 日本泌尿器腫瘍学会第3回学術集会. 2017.10.22-10.23 横浜市
4. 中村和正. 「前立腺癌放射線治療の現状と今後の展開」(特別講演)平成29年度福岡県放射線科医会総会 2017.9.29 福岡市
5. 中村和正. 「前立腺癌の放射線治療根治から緩和まで」(特別講演)遠州・三河放射線治療講演会 2017.9.2 浜松
6. K. Nakamura. Present status and planned prospective studies of radiation therapy for prostate cancer in Japan. 2017 International Academic Forum of Peking on New Technique of Radiation Oncology Process. 2017.8.19, Beijing, China.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料 1)

JPOPS 入力データからピックアップした機械学習解析対象項目

【インプット情報】

1. 患者背景

身長、体重、PS、既往歴、家族歴、喫煙歴、飲酒歴

2. 疾患情報

生検箇所（左右の陽性個数/生検個数）、Gleason 分類、臨床病期、PSA 値

3. 治療情報

治療施設

3 - 1. 外照射治療の実施状況

治療の有無、治療期間、外照射総線量、X 線エネルギー、外照射野、外照射方法、照射体位

3 - 2. 内分泌治療の実施状況

前立腺容積、IPSS スコア、治療の有無、ブロックの有無、治療開始時期、治療期間 内分泌治療開始日、治療内容

3 - 3. 小線源療法

プレプラン

前立腺容積、測定日、小線源治療の完遂、線源強度、線源個数、処方線量、挿入針の数、線源配置法、線量計画法

ポストプラン

前立腺線量 (V100、V150、D90)、直腸線量 (R100、R150)、尿道線量 (D90、D5、U200)

3 - 4. 治療後情報

すべての治療終了日、PS

安全性の評価（脱落線源の有無、脱落した線源の個数、移動線源の有無、移動先の部位）

* 下線：特に生存率、有害事象に関係あると考えられる項目（Limited database）

【アウトプット情報】

治療効果

PSA 再発、臨床的再発、生存の有無、各事象確認日（または最終生存日）

有害事象

血尿、排尿時痛、失禁、頻尿/尿意逼迫、（残尿）/尿閉

直腸炎、直腸出血/血便、疼痛

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

分担研究報告書

予後予測法の臨床的評価

研究分担者 齊藤 史郎 東京医療センター泌尿器科科医長

研究要旨：2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPSコホート1 約2300例の匿名化された本データを使用し、PSA非再発率、および有害事象発生率と種々の特徴量との関係についての、機械学習での解析を開始した。また、当科にてシード治療を行い5年以上の経過観察を行った1427例を解析し、5年と10年の全生存率はそれぞれ96.8%、89.2%であった。シード治療は比較的低侵襲で治療効果が高く、安全性にも優れた治療であることが示された。

A．研究目的

ヨウ素125シード線源を用いた小線源療法に関する前向きコホート研究(JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation)で集積されたデータをAIに登録し、その解析をもとに前立腺癌におけるシード治療の有効性、安全性を予測可能なものとする。その結果より治療適応や最適な治療方法を明らかにすることができれば、今後の前立腺癌治療に大いなる貢献となる。本分担研究は分担研究者が所属する施設における現在までのシード治療の成果を解析し、AIを用いた大規模研究のパイロットスタディーとするものである。分担研究者の所属施設は全国で最もシード治療の件数が多い施設で全国の8%の治療を行っており、パイロットスタディーを行うにあたって適した条件にある。

B．研究方法

治療後5年以上の経過観察を行った1427例を対象にKaplan-Meier解析を行い、5年10年での全生存率、疾患特異的

生存率、PSA非再発生存率、リスク分類別非再発生存率を求め、治療の有効性を確認した。また、再発を起こす危険因子の解析をCox比例ハザードモデルにて行った。治療に伴う有害事象の解析も行い、治療の安全性の確認を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はほとんどがJPOPSで登録されており、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセット原本については臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。

C．研究結果

1427例の経過観察期間中央値7.7年の解析における5年と10年の全生存率はそれぞれ96.8%、89.2%であった。疾患特異的生存率はそれぞれ99.8%、99.1%であり、PSA非再発生存率はそれぞれ94.9%、91.1%であった。リスク分類別の解析では低リスク

ではそれぞれ98.6%、97.4%、中間リスクでは94.8%、90.0%、高リスクで83.8%、74.7%であった。再発を来す因子の多変量解析では、グリソンスコアと臨床病期が相当した。

有害事象の解析ではグレード3以上のものが尿路系において2%、消化器系において0.2%であり、ともに低率であることが明らかにされた。

D . 考察

シード治療は比較的低侵襲で治療効果が高く、安全性にも優れた治療であることが示された。特に根治が困難な高リスク症例においても、外照射と併用することで、手術や他の放射線治療における多くの報告に比べて高い有効性が得られている。これは本治療においては放射線治療として高い生物学的効果線量が得られることによるものであると考える。また、放射線治療においては手術により切除される範囲よりも広範囲に治療効果がおよぶため、高リスクの症例のように前立腺被膜外に病変が存在することが多い病態においては、放射線治療の方が有利であると考えられる。

E . 結論

シード治療は限局性前立腺癌の根治療法として確立したものとなっているが、分担研究者の施設での経験において、その有効性、安全性が確認された。今後の本治療のより有効で安全な普及にあたり、J-POPSの巨大データを用いたAIでの解

析が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

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(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)
分担研究報告書

前立腺癌小線源治療における予後予測法の臨床的評価

研究分担者 萬 篤憲 東京医療センター放射線科医長

研究要旨：日本における前立腺癌小線源治療における予後予測に関する研究を行っている。当院における小線源治療データベースを利用し、消化管毒性の予測因子を抽出し、2003年から2013年までに治療を施行した2216名について解析を行った。線量体積因子が重要な予測因子であることが確認された。

A．研究目的

日本における前立腺癌小線源治療における予後予測に関する研究を行う。2017年度は、当院における小線源治療データベースを利用し、消化管毒性の予測因子を抽出し、解析を行う。

B．研究方法

2003年から2013年までにI-125線源永久挿入治療を施行した2216名について解析を行った。Grade 2以上の直腸毒性に対して、臨床的および線量体積因子との関連性を単変量・多変量解析を行った。

(倫理面への配慮)

当研究は当院における倫理委員会に申請し、許可を得ている。

C．研究結果

追跡機関の中央値は7年であった。7年における直腸毒性は5.7%の患者に認められた。多変量解析の結果、抗凝固薬、術前内分泌療法、外照射併用、直腸線量が有意に関連していた。特に治療翌日の直腸線量

(処方線量が照射される直腸体積RV100cc)は予測因子としてもっとも重要であった。また、外照射併用においてはIMRTを利用することにより、明らかに毒性が減少することが示された。

D．考察

直腸毒性に対して線量体積因子がもっとも重要な予測因子であることが確認された。高リスクに対して適用となる外照射併用の場合にはIMRTを利用することにより線量体積の調整を行うことにより毒性の軽減が可能であった。

E．結論

前立腺小線源治療における直腸毒性の予後因子を抽出した。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Yorozu A, Sutani S, Kota R,

Nishiyama T, Yagi Y, Toya K, Saito S.
Predictive Factors of Long-term Rectal
Toxicity following I-125 Prostate
Brachytherapy with or without
External Beam Radiotherapy.
American Brachytherapy Society
2017/4/22 Boston USA

2) Yorozu A, Sutani S, Kota R,
Nishiyama T, Yagi Y, Toya K, Saito S.
Predictive Factors of Long-term Rectal
Toxicity following I-125 Prostate
Brachytherapy European Society of
Radiation Oncology 2017/5/6 Vienna,
Austria

**G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得
なし
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(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

分担研究報告書

予後予測法の臨床的評価に係る研究

研究分担者 伊藤一人 群馬大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨: Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS)に2005年7月～2007年6月の間に登録され、I-125密封小線源永久挿入療法を行った2,316人の限局性前立腺癌の、5年生化学的非再発生存率(bRFS)はPhoenix定義で89.1%、J-POPS 定義で91.6%であった。将来、より長期間の経過観察をすることにより、I-125密封小線源永久挿入療法後の予後に関して確定的な結論を導くことができるであろう。

A . 研究目的

Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS)に登録された前立腺癌症例の腫瘍関連の転帰として、Phoenix定義、および新しく開発したJ-POPS定義による生化学的非再発生存期間(bRFS)を調査する。また、予後因子を検証し、PSA再発定義の信頼性に関する予備的検証を行うに関連する。

B . 研究方法

2005年7月～2007年6月の間にJ-POPSに登録された限局性前立腺癌のうち、I-125 密封小線源永久挿入療法を行った2,316人を対象とした。主要評価項目はbRFSで、副次的評価項目の一つは全生存期間(OS)である。

本研究は、Translational Research Informatics Center (TRI; 神戸)の倫理審査委員会承認され(approval no. 05-01, date May 6, 2005)、研究参加全施設の倫理審査委員会承認されている(TRIAL

REGISTRATION: clinicaltrials.gov
Identifier: NCT00534196).

C . 研究結果

年齢中央値は69歳で、performance status (PS)は99.1%の症例で0であった。biologically effective dose (BED)の中央値は180 Gy2であり、中央値60ヶ月の観察期間で、Phoenix定義で8.4%、J-POPS 定義で5.9%がPSA再発を認めた。5年bRFSはPhoenix定義で89.1%、J-POPS 定義で91.6%であった。5年OSは97.3%であった。多変量解析ではPhoenix定義では年齢のみがbRFSの有意な予測因子であったが、J-POPS 定義ではリスクグループとBEDがbRFSの有意な予測因子であった。Phoenix定義のみでPSA再発定義を満たした後、無治療で自然経過を見ていた症例では、91.1%でPSA値の自然低下を認めたが、J-POPS 定義のみを満たした症例ではPSA値の自然低下を認めた症例は22.2%のみであった。

D . 考察

J-POPSは世界最大の大規模コホートであり、将来、より長期間の経過観察をすることにより、I-125密封小線源永久挿入療法後の予後に関して確定的な結論を導くことができるであろう。また、Phoenix定義、および新しく開発したJ-POPS定義の臨床再発あるいは前立腺癌特異死亡に関するサロゲートエンドポイントとしての価値の比較検証が可能になるであろう。

E . 結論

世界最大規模の前向き登録研究であるJ-POPSは、全身状態が非常に良好な患者集団であり、優れたBEDによる治療がなされたコホートであり、優れたbRFSとOSが、現時点で認められている。Phoenix定義は特に若年齢者にてPSA bounceを再発としてとらえてしまうリスクがあり、臨床において注意が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

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(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

分担研究報告書

機械学習による予後予測法の開発

研究分担者 馬込大貴 駒澤大学 講師

研究要旨：2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPSコホート1症例を使用し、機械学習技術に基づき、前立腺癌の予後を予測する研究を開始した。初期解析として、JPOPS定義、Phoenix定義のPSA再発の有無、急性期と晩期の尿路系有害事象、直腸有害事象を複数の機械学習手法を用いて予測し、結果を比較した。JPOPSで収集されたデータは世界的に類をみない良質なビッグデータであり、様々な情報を組み合わせて使用することの重要性が示唆された。

A．研究目的

ヨウ素125シード線源を用いた小線源療法に関する前向きコホート研究(JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation)で収集されたデータは、世界的に類をみない良質なビッグデータである。本研究の目的は、JPOPS研究によって得られたビッグデータを用いて、機械学習手法に基づく前立腺癌の予後予測システムを開発することである。

B．研究方法

2017年7月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研究分担者馬込大貴と、JPOPS研究の登録データセットをどのように取り扱うか、特許等を取得できた場合の契約等について討議した。

2017年10月19日、2018年1月20日の班会議にて、研究分担者および研究協力者に、本研究の概要、今後の研究計画について、討議を行った。

初期解析として、JPOPSコホート1の解析対象元データ(2339症例)から解析用に2種類のデータセット(Limited datasetとLarge dataset)を作成した。Limited datasetは臨床的に予後との関連があると考えられるデータ項目のみを含み、Large datasetは可能な限り多くのデータ項目を使用した。機械学習手法として、ロジスティック回帰、サポートベクターマシン、ランダムフォレスト、ニューラルネットワークの4種類を使用した。JPOPS定義、Phoenix定義のPSA再発の有無、急性期と晩期の尿路系有害事象、直腸有害事象を予測し、結果を比較した。

さらに、2018年3月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研究分担者馬込大貴と現在までの機械学習による予後予測結果の精度について、討議を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はすでにJPOPSで登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。

JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセット原本については臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。また、駒澤大学へのデータの移送においては、フォルダにパスワードにて暗号化した。

C . 研究結果

浜松医科大学、駒澤大学にて、本解析について倫理審査で承認を得た後に、匿名化されたJPOPSデータをセキュリティを確保した上で送付し、駒澤大学にて、PSA再発、および有害事象発生の有無の予測解析を開始した。

初期解析の結果として、Limited DatasetよりもLarge datasetを用いた方が予測精度が高い傾向があった。また、機械学習手法としてはランダムフォレストを用いたモデルの予測精度が最も高かった。例として、JPOPS定義のPSA再発予測ではランダムフォレストに基づく予測精度が最も高く、Limited datasetで0.892、Large datasetで0.938であった。

D . 考察

臨床的に予後との関連があると考えられるデータ項目だけを用いるのではなく、予後と関係しないと考えられているようなデータ項目を含めることで、予測精度が向上した。JPOPSは非常に多くのデータ項目かつ大規模な症例数を有する良質なビッグデータであり、様々な種類の情報を収集することの重要性が示唆された。次年度以降は、本年度に得られた初期結果を研究代表者および他の研究分担者と深く議論し、臨床的に役立つ予測システムの

開発を行う予定である。

E . 結論

JPOPSコホート1症例について、機械学習技術に基づき、PSA再発および有害事象発生の有無を予測した。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 馬込大貴, Radiomics と人工知能技術の放射線治療分野における応用. 第4回浜松放射線治療研究会. 特別講演, 2018.03.16. 浜松プレスタワー, 静岡県
- 2) 馬込大貴, 統計解析、人工知能、機械学習、パターン認識、データ解析. 日本放射線腫瘍学会第6回放射線治療・物理学セミナー. 口頭, 2018.03.03. 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場, 兵庫県
- 3) 馬込大貴, 放射線治療分野における機械学習技術を用いた医療ビッグデータの統合解析. 札幌医科大学放射線治療セミナー. 招待講演, 2018.02.13. 札幌医科大学, 北海道
- 4) 馬込大貴, Radiomics と医療ビッグデータの統合解析. 日本放射線腫瘍学会第31回高精度放射線外部照射部会学術大会. 口頭, 2018.02.10. 大阪府立国際会議場, 大阪府
- 5) 馬込大貴, 機械学習による医療ビッグデータ解析の将来ー放射線治療系を主としてー. 平成29年度神奈川県診療放射線技術講習会, 招待講演, 2017.11.12. 神奈川県総合医療会館,

神奈川県

- 6) 馬込大貴, 人工知能を活かした放射線治療. 日本放射線技術学会東京支部, 東京都診療放射線技師会, 第17回合同学術講演会. 特別講演, 2017.09.30. JR 東京総合病院, 東京都
- 7) 馬込大貴, Outcome prediction based on machine learning techniques in radiation oncology. 平成 29 年度第 5 回重粒子線医工連携セミナー. 招待講演, 2017.07.21. 群馬大学重粒子線医学研究センター, 群馬県

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
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(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)
分担研究報告書

詳細な研究計画の作成支援、予後予測法の臨床研究的評価

研究分担者 小島伸介 臨床研究情報センター・TRI専門職

研究要旨：2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPS研究のコホート1の症例2354例から、安全性の評価に適さない15例を除いた安全性解析対象症例2339例、さらに、有効性の評価に適さない23例を除いた有効性解析対象症例2316例の匿名化されたデータを用いて、PSA非再発率、および有害事象発生頻度・重症度と種々の特徴量との関係について、機械学習での解析を開始した。

A．研究目的

本研究の目的は、「日本における前立腺癌に対するヨウ素125密封小線源永久挿入療法に関する前向きコホート研究（JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation）」によって得られたビッグデータを用いて、詳細な臨床情報を機械学習させることにより、新しい前立腺癌の予後予測システムを開発することである。

B．研究方法

2017年7月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研究分担者馬込大貴と、JPOPS研究の登録データセットをどのように取り扱うか、特許等を取ってきた場合の契約等に関する討議を行った。

2017年10月19日の班会議にて、研究分担者および研究協力者と、本研究の概要、今後の研究計画について討議を行った。

さらに、2018年3月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研

究分担者馬込大貴と現在までの機械学習による予後予測結果の精度について、討議を行った。

さらに、機械学習の結果の評価に資するために、JPOPS研究のコホート1データで論文化への整理が滞っていたいくつかの課題についても整理をすすめ、投稿に向けた準備を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はすでにJPOPS研究で登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセット原本については臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。また、駒澤大学へのデータの移送においては、フォルダにパスワードにて暗号化した。

C．研究結果

2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPS研究のコホート1の症例2354例から、安全性の評価に適さない15例(重

複登録例 2 例、登録後不適格例 1 例、小線源療法を実施しなかった 12 例)を除いて、2339例を安全性解析対象症例とした。さらに、JPOPS研究の有効性評価に適さない23例(JPOPS研究登録の同意取得前に、すでに保険医療として小線源療法を実施されたにもかかわらず研究登録を行った23例)を除いて、2316例を有効性解析対象症例とした。

浜松医科大学、駒沢大学にて、本解析について倫理審査で承認を得た後に、臨床研究情報センターより匿名化されたJPOPS研究データをセキュリティを確保した上で送付し、駒澤大学にて、PSA非再発率、および有害事象発生率と、種々の特徴量との関係についての機械学習での解析を開始した。

また、「研究方法」で述べた研究代表者、研究分担者との研究討議を行った。

D . 考察

JPOPS 研究の臨床研究としての結果については、研究代表者および研究分担者らから論文発表され、また現在も多数の課題において、統計解析結果の整理を行い論文化への準備を進めているところである。

JPOPS 研究の機械学習の初年度の結果としては、これらの多くの統計解析結果をなぞる結果であることを確認した。

次年度以降は、さらに異なる因子を検討に加え、従来の統計解析では予想できなかった関連を探索する予定である。

E . 結論

JPOPSコホート1の症例について、PSA

非再発率、および有害事象発生率と、種々の特徴量との関係についての機械学習での解析を開始した。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

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(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

分担研究報告書

研究計画・予後予測法への統計学的助言

研究分担者 菊池 隆 臨床研究情報センター 上席研究員

研究要旨：2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPSコホート1症例2354例から、重複登録例2例、登録後不適格例1例、小線源治療未実施12例を除き、安全性解析対象例2339例を選択した。このうち、JPOPS登録の同意取得前に保険医療として小線源療法を実施された23例を除いて2316例を有効性解析対象例とし、匿名化された本データを使用し、PSA非再発率、および有害事象発生率と種々の特徴量との関係についての、機械学習での解析を開始した。

A．研究目的

本研究の目的は、ヨウ素125シード線源を用いた小線源療法に関する前向きコホート研究(JPOPS, Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 seed Implantation)によって得られたビッグデータを用いて、詳細な臨床情報を機械学習させることにより、新しい前立腺癌の予後予測システムを開発することである。

B．研究方法

2017年7月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研究分担者馬込大貴と、JPOPS研究の登録データセットをどのように取り扱うか、特許等を取ってきた場合の契約等について討議した。

2017年10月19日、2018年1月20日の班会議にて、研究分担者および研究協力者に、本研究の概要、今後の研究計画について、討議を行った。

さらに、2018年3月28日に臨床研究情報センターにて、研究代表者中村和正、研

究分担者馬込大貴と現在までの機械学習による予後予測結果の精度について、討議を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はすでにJPOPSで登録され、匿名化された既存データのみを用いる観察研究であり、患者への侵襲は伴わない。JPOPS研究のコホート1およびコホート2のデータセット原本については臨床研究情報センターにおいて厳重に管理されている。また、駒澤大学へのデータの移送においては、フォルダにパスワードにて暗号化した。

C．研究結果

2005/7/1 から2007/6/30までに登録されたJPOPSコホート1症例2354例から、重複登録例2例、登録後不適格例1例、小線源治療未実施12例を除き、安全性解析対象例2339例を選択した。このうち、JPOPS登録の同意取得前に保険医療として小線源療法を実施された23例を除いて2316例を有効性解析対象例とした。

浜松医科大学、駒沢大学にて、本解析について倫理審査で承認を得た後に、匿名化されたJPOPSデータをセキュリティを確保した上で送付し、駒澤大学にて、PSA非再発率、および有害事象発生率と、種々の特徴量との関係についての、機械学習での解析を開始した。

また、「研究方法」で述べた主任研究者、研究分担者との研究討議を行った。

D . 考察

J-POPSのデータ解析の結果、治療開始後5年以内に原病死する確率は極めて低いことが判明した。この状況で原病死をアウトカムとした解析したモデルを作成しても感度・特異度共に高い結果は得られにくいと考えられた。そこで、今後の方向として、アウトカムを変更して、臨床再発を目的変数としてモデル開発をすることを推奨した。説明因子としてはPSA再発が考えられるが、PSA再発は前向きで評価した場合、PSAバウンスと区別できないことが最大の問題となる。また、PSA再発と判定されても、救済治療が行われるのはPSA濃度が4ng/mlを超える場合がほとんどであった。つまり、医師の治療介入判断はPSA再発の有無ではなく、「PSA濃度が4ng/ml以上」に結びついていた。従って、予後因子としてのPSA再発に臨床的意義がある可能性は小さく、慎重に判断する必要がある。

PSAバウンスの有無と臨床再発との関連はJ-POPSのデータ解析の結果によって認められており、今後、臨床現場では「PSA再発の有無」よりも「PSAバウンスの有無」に関心が移行してくると予想される。した

がって、構築すべきモデルとしては、臨床再発を目的変数、PSAバウンスを説明因子に加えたモデルである。ただし、PSAバウンスの定義は様々であるので、まず治療開始後600日以内のPSA濃度の局所最大値から局所最小値を引いた値（連続変数）をいれたモデルで探索を始めるのが良いと考える。また、PSAバウンスが認められず、典型的なexponential curveを描いて治療に反応した症例も多いことから、他の説明因子、特に年齢によって層別して検討する必要がある。これらの点を考慮すると、まずtree based model から初めて、アンサンブル学習（ランダムフォレスト）にグレードを上げて最適モデルを探している手順が研究としては効率的と思われる。最終的には、機械学習によって、臨床再発を予測する感度・特異度の高いPSAバウンスの定義（局所最初値及び最大値の時期（治療開始からの期間）、最小値及び高低差：これらを変数としてモデルに入れる）を発見することができれば、アルゴリズムとして特許申請を考慮すべきと考えられた。

E . 結論

JPOPSコホート1症例について、PSA非再発率、および有害事象発生率と、種々の特徴量との関係についての機械学習での解析を開始した。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura K, Konishi K, Komatsu T, Sasaki T, Shikama N.	Patterns of radiotherapy infrastructure in Japan and in other countries with well-developed radiotherapy infrastructures.	Jpn J Clin Oncol	48(5)	476-479	2018
中村和正, 小西健 太, 小松哲也.	2018.112	臨床放射線	62(11)	269-273	2017