

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  
癌小線源療法の子後予測法の開発と  
均てん化への応用

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 和正

令和 元(2019)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（浜松医科大学医学部）	
・ 分担研究報告	
1. 予後予測法の臨床的評価	----- 9
齊藤史郎（東京医療センター泌尿器科）	
2. 予後予測法の臨床的評価	----- 12
萬 篤憲（東京医療センター放射線科）	
3. 機械学習による予後予測法の開発	----- 15
馬込大貴（駒沢大学医療健康科学部）	
4. 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	----- 18
小島伸介（臨床研究情報センター）	
5. 研究計画・予後予測法への統計学的助言	----- 21
菊池 隆（臨床研究情報センター）	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 24

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5年PSA非再発生存率は、Phoenix基準にて89.1%、JPOPS基準にて91.6%と良好でPhoenix基準では年齢のみが有意な因子となった。また、治療症例数が多いほど、放射線治療の質の指標である治療パラメータが良好となる傾向にあることが判明した。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)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が、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。PSA再発とされた180例のうち、ホルモン療法等の治療の介入無しに再びPSAが低下傾向にある74例 ( PSA bounce ) を除き、他病死53例を打ち切りとし、T因子、PSA値、Gleasonスコア、年齢、前立腺体積、Total BED ( biological equivalent dose )、外照射有無の計7つの因子について、ロジスティック回帰分析を行い、各々の症例でのPSA非再発確率を求め、この確率によりリスク分類を行うと従来のリスク分類より、明確にPSA再発を予測できた。今後、SVM、RF、DNNにて解析を行う予定で、最終年度は、JPOPSコホート1, 2を合わせた約7000例にて本手法のバリデーションを行う予定である。

#### 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  
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し、放射線治療の質の均てん化に資することである。

## B . 研究方法

JPOPS 研究のコホート1(2005-2007年)で収集された約2000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年度にはコホート1の患者背景、臨床情報、治療パラメータと、PSA非再発率、全生存率、有害事象発生率等の治療結果との関係について機械学習による評価を開始した。平成30年度は本研究を継続し、以下のように研究を進めた。

### 1) 放射線治療施設の規模と治療の質

本邦の放射線治療の均てん化に資するために、先進国における放射線治療施設数、外部照射機器数との関係を調べた。一人当たりGNI25,000ドル以上の国で、癌罹患数が見える先進23カ国で放射線治療施設と放射線治療装置数を比較した。放射線治療施設および外照射台数については、DIRAC (Directory of Radiotherapy Centres) database 2017を用いた。また、各国の癌罹患数については、2012年のOECD Health Dataを用いた。

次に、治療症例数と治療の質の関係を調べるために、JPOPSコホート1に120例以上登録している大規模5施設と、120例未満を登録した20施設について、D90(Gy), V100(%), V150(%), 尿道D5(Gy), U200(ml), 直腸R100(ml), R150(ml)の治療パラメータと登録数との関係を調べた。Learning curveの影響を除くため、治療開始から25例は除き、シード治療単独例のみを解析した。

### 2) JPOPSコホート1での予後因子解析

予後予測因子のエンドポイントであるPSA再発については、Phoenix基準(PSAが治療後最低値Nadirとなり、その後PSAが上昇し、Nadir+2ng/mLとなった時点を再発とする)が国際的に用いられている。しかし、前立腺癌の放射線治療、特に小線源治療では、PSAが一時的に上昇し、その後再び低下する、いわゆるPSA bounceと呼ばれる現象が発生することが知られている。そこで、JPOPSでは、PSA bounceを正しく評価するために、Phoenix基準に加えて、JPOPS基準(PSAが1を超えて3回以上上昇した場合を再発とする)を定義している。

まず、JPOPS コホート1の 2316 例全例を用いて、PSA 非再発生存率および予測される予後因子（年齢、T 因子、治療前 PSA 値、Gleason score (GS)、照射線量等）が PSA 非再発生存率に影響するかどうかを調べた。

### 3) JPOPS 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

予後予測因子のエンドポイントである PSA 非再発生存率については、国際的に用いられている Phoenix 基準を用いた。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 (12 項目) となるべく多くの特徴量を採用した Large Database(44 項目)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 (全症例にて正しく予測できた症例の割合)、Precision (再発と予測した症例にて真に再発した症例の割合)、Recall (再発症例にて再発と予測した症例の割合)を評価指標とした。

### 4) 小線源治療後の PSA kinetics の解析

POPS コホート1のデータを用いて、小線源治療後の PSA の経時的な動き、すなわち PSA kinetics を調べた。統計解析ソフトウェア JMP13 を用い、小線源挿入からの PSA 値の変化の平均値を実線にて、存在確率を4段階の密度分布で表示させた。

### 5) 新しい基準での PSA 非再発率と予後因子との関係

PSA 非再発率と予後因子との関係を評価するために、T 因子、PSA 値、GS に加え、単変量解析や過去の論文から PSA 非再発率に影響を与えると考えられる、年齢、前立腺体積、Total BED (biological equivalent dose)、外照射有無の計7つの因子について、ロジスティック回帰分析を行った。回帰係数より、各々の症例での PSA 非再発確率  $p(x)$  を下記式より求めた。

$$\log \frac{p(x)}{1-p(x)} = 0.032 \times age - 0.749 \times GS - 0.181 \times T - 0.069 \times PSA + 0.008 \times volume - 0.549 \times ERT + 0.004 \times BED + 5.996$$

$$z = \log \frac{p(x)}{1-p(x)} \text{ とすると、} p(x) = \frac{1}{1+\exp(-z)}$$

\*ただし、T: T1a-c=1, T2a=2, T2b=3, T2c=4, T3a-b=5 外照射有無:無し=1

PSA 非再発確率  $p(x)$  により、が 0.97 以上を Risk A、0.97-0.92 を Risk B、0.92 未満を Risk C として、新たなリスク分類とし、PSA 非再発率を求めた。

(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ている（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ている（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 ) 放射線治療施設の規模と治療の質

癌患者数当たりの外部照射装置台数は、先進国間ではほぼ同じであったが、放射線治療施設数当たりの外部照射装置数は、癌患者当たりの施設数と反比例の関係にあることが判明した。本邦では放射線治療施設数当たりの外部照射装置数は 1.24 と先進国中で最も小さかった。また施設当たり 3 台以上の外部照射数を持つ大規模施設の割合も最も少なかった。すなわち、外部照射装置台数が 1 - 2 台の小規模な施設が多数分散して存在していることが明らかとなった（文献 1）。

次に、JPOPS コホート 1 に 120 例以上登録している大規模 5 施設と、120 例未満を登録した 20 施設にて、小線源単独症例（1126 例）の治療パラメータを比較した。大規模施設では、ほとんどの症例で D90 は 144 Gy 以上が投与されていたが、小規模施設では 144 Gy 未満の症例も有る程度

の比率で認められた。V100 は大規模施設で有意に良好であった。一方、尿道 U200(ml)は小規模施設でより大きくばらついていた（文献 2）。

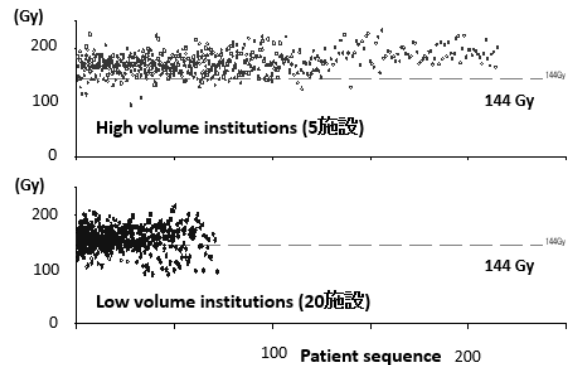


図 1. 施設規模と治療パラメータ

大規模施設とそれ以外の20施設での、前立腺への投与線量（D90）を登録症例順に表示した。

144 Gy以上の投与線量が推奨されており、大規模施設ではほとんどの症例で144 Gy以上が投与されており、症例を登録するほど、十分な線量が投与される傾向にあることがわかる。

### 2 ) JPOPS コホート 1 での予後因子解析

JPOPS コホート 1 の 2316 例全例の PSA 非再発生存率は、観察期間中央値 60 カ月にて、5 年 PSA 非再発生存率は、Phoenix 基準にて 89.1%、JPOPS 基準にて 91.6%と極めて良好であった。SA 非再発生存率に影響する因子について調べたところ、JPOPS 基準では、PSA 値、GS、T 因子が有意な因子であったが、Phoenix 基準では年齢のみが有意な因子となった（文献 3）。

### 3 ) JPOPS 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

Phoenix 基準を用いて、ロジスティック回帰、SVM、RF、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。いずれも学習データでは予測精度は 0.7-0.9 以上と高い値を示し、は RF や DNN で予測精度

表1. 機械学習によるPSA再発予測

		Accuracy		Precision		Recall	
		training	test	training	test	training	test
Large DB PHOENIX定義 PSA再発予測	Logist	0.765	0.680	0.736	0.129	0.828	0.472
	SVM	0.717	0.581	0.674	0.111	0.841	0.551
	RF	0.992	0.900	0.994	0.163	0.991	0.027
	DNN	0.866	0.834	0.807	0.112	0.826	0.183
Limited DB PHOENIX定義 PSA再発予測	Logist	0.573	0.590	0.578	0.091	0.542	0.460
	SVM	0.568	0.660	0.592	0.095	0.452	0.376
	RF	0.994	0.852	0.994	0.091	0.993	0.106
	DNN	0.727	0.559	0.681	0.097	0.875	0.510

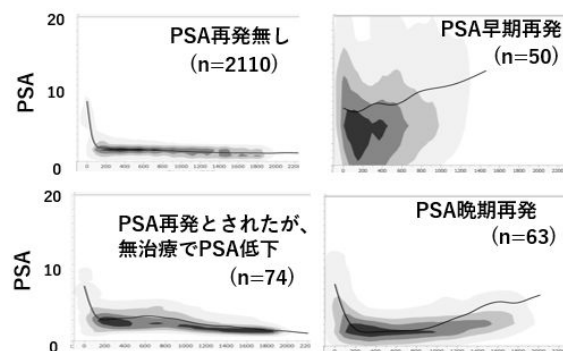
が上がる傾向にあったが、テスト症例の予測精度は現時点ではいずれも低かった (Magome T, et al: RSNA 104th scientific assembly and annual meeting, Chicago, 2018)。

#### 4) 小線源治療後の PSA kinetics の解析

上記のように、国際的に用いられている Phoenix 基準では、PSA 非再発生存率と一般的な前立腺癌の予後因子との関係は機械学習を用いてもほとんど見いだせなかった。

その原因を探るため、小線源治療後の PSA の経時的な動き、すなわち PSA kinetics を調べた。

Phoenix 基準にて PSA 再発とされた 180 例のうち、74 例が PSA 上昇後、ホルモン療法等の治療の介入無しに再び PSA が低下傾向にあることが判明した。また、PSA 再発にも早期に PSA 上昇が認められる早期パターンとかなり時間がたって PSA が上昇する 2 つのパターンがあることが判明した (図 2)。



小線源挿入からの日数  
PSAの平均値を実線で、存在確率を4段階の密度分布で表示

図 2. 小線源治療後の PSA kinetics

#### 5) 新しい基準での PSA 非再発率と予後因子との関係

上記 74 例を PSA 再発とはせずに解析を行うこととした。また、前立腺癌小線源治療後は、通常は再発しない限り治療の介入は行わないため、他病死は小線源治療に関連していないと解釈し、他病死 53 例を打ち切りとして、再度予後因子解析を行った。まず、PSA 再発に寄与する因子を明確にするために、PSA 非再発例で、経過観察期間が 3 年未満の症例 160 例を除いて、2135 例で解析した。NCCN ガイドラインでは、前立腺癌では、T 因子、PSA 値および GS にて、低リスク (T1-T2a, PSA<10、かつ GS 6 以下)、高リスク (T3 以上、PSA>20、または GS 8-10)、中リスク (上記以外) に分類される。5 年 PSA 非再発率は、低、中、高リスク各々 96.3%、93.9%、91.0% で、有意差を認めしたが、その差はわずかであった。

そこで、機械学習による新たなリスク評価を T 因子、PSA 値、GS に加え、単変量解析や過去の論文から PSA 非再発率に影響を与えると考えられる、年齢、前立腺体

積、Total BED ( biological equivalent dose ) 外照射有無の計 7 つの因子について、ロジスティック回帰分析を行い、回帰係数より、各々の症例での PSA 非再発確率  $p(x)$  を求め、PSA 非再発確率から、Risk A、Risk B、Risk C に分類した。

各々の 5 年 PSA 非再発率は、Risk A 98.8%, Risk B 94.7%, Risk C 87.8% (  $P < 0.0001$  ) となり、従来のリスク分類より、明確に PSA 再発を予測できた。

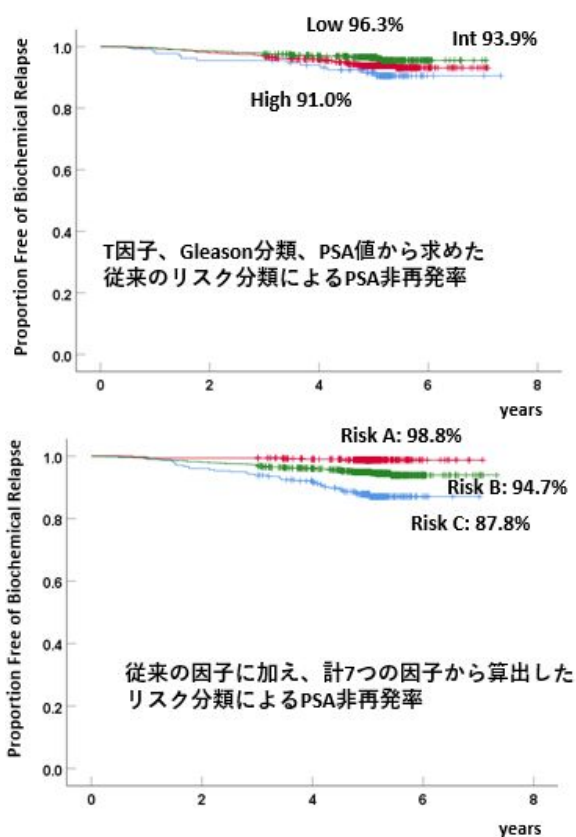


図 3. 従来のリスク分類と PSA 非再発確率  $p(x)$  から求めたリスク分類

検証のため、2135 例を Training 1706 例、Test 429 例に分け、Training 群から回帰計数を求め、Test 群の各症例の PSA 非再発確率  $p(x)$  を計算し、リスク群に分類したところ、Risk C の PSA 非再発確率は

やや不良となり、ほぼ同様な傾向が認められた。

#### D. 考察

今回の研究で、本邦では、他の先進国と比較し、外部照射装置台数が 1 - 2 台の小規模な施設が多数分散して存在していることが明らかとなった。また、JPOPS 登録施設において、登録症例数が多い施設では、治療パラメータが良好な傾向にあることが明らかとなった。そのような中、治療の質の均てん化のためには、治療パラメータも含めた、新しい予後予測システムを確立することは極めて重要である。

我々は、まず、JPOPS コホート 1 のデータを用いて、ロジスティック回帰、SVM、RF、DNN の機械学習手法にて、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。いずれも学習データでは予測精度は 0.7-0.9 以上と高い値を示したものの、テスト症例の予測精度は現時点ではいずれも低く、機械学習で正確に再発するかどうかを予測することは困難であることが明らかとなった。

その原因として、前立腺癌小線源療法では、PSA 再発の頻度が極めて少ないため、予測が難しいこと、および、今回の JPOPS で収集したデータ以外、例えば腫瘍の遺伝子情報、患者の生活習慣等が再発に係わっている可能性があること、の 2 つを考えている。

そのため、個々の症例が再発するかどうかを予測するのではなく、予後に関与している因子を用いて、機械学習によって、従来のリスク分類よりも、より正確に、予後の良いまたは悪い群の抽出ができないかを調べることにした。



まず、PSA非再発確率 $p$ を初歩的な「機械学習」のひとつであるロジスティック回帰分析にて求め、リスク分類することにより、従来のリスク分類より、明確にPSA再発を予測できる可能性があることが判明した。

今後、SVM、RF、DNNにて解析を行う予定で、さらに予測精度が向上する可能性がある。最終年度は、JPOPSコホート1, 2を合わせた約7000例について、約6000例で予後予測アルゴリズムの構築を行い、残り1000例でそのバリデーションを行う予定である。

## E . 結論

今回の研究で、機械学習によりPSA非再発確率を求めてリスク分類することにより、PSA非再発率をより正確に予測できる可能性が示唆された。

さらに平成31年度にてコホート2と合わせて7000例を解析し、予後予測アルゴリズムを確立できれば、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、従来のリスク分類より、さらに正確にPSA非再発率を予測できる。

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) 特にPSAが一時的に上昇するPSA

Bounceでは、再発か非常に判断が難しく、しばしばホルモン療法が施行されることも多いが、予後予測アルゴリズムで再発の確率が低いと判断されれば、無駄にホルモン療法が施行することがなくなる可能性がある。

4) 本研究で機械学習による予後予測法が確立されれば、その研究プロセスを応用して、小線源療法のみならず、他の前立腺癌放射線治療モダリティ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, 48:476–479.
- 2) Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Strahlenther Onkol.* 2019, 195: 412–419.
- 3) Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S,

- Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Investigators. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol*. 2018, 23:1148-1159.
- 4) Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuch T, Saito S, Dokiya T. Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients. *Brachytherapy* 2019, in press.
- 5) Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the J-POPS Study Group. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). *Brachytherapy* 2019, in press.
- 2. 学会発表**
- 1) 中村和正. 「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の概要と今後」第14回 J-POPS中間報告会プログラム. 2019.01.19 東京
- 2) 中村和正. 外照射療法. パネルディスカッション「合併症・QOL からみた各種限局がん治療の比較」第34回 前立腺シンポジウム 2018.12.9-12.9 東京
- 3) Katsumasa Nakamaura. Fractionation and time factor in radiation therapy for prostate cancer. (Symposium) JASTRO-ESTRO Joint Symposium. The 31st Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology (JASTRO2018) Kyoto, H30.10.11-13.
- 4) 中村和正、小西憲太、小松哲也、石場領、太田尚文、若林紘平. 機械学習による音声認識技術および汎用知的音声合成システムを利用した大学病院における放射線治療業務効率化への試み. 第二回山梨静岡放射線治療研究会. 静岡市 2018.5.3
- 5) Nakamura K, Yorozu A, Saito S. The pattern of infrastructure of radiotherapy in Japan and the treatment quality of brachytherapy for prostate cancer. The 6th Taiwan-Japan Radiation Oncology Symposium. Taichung, Taiwan, 2018.5.9
- 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

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。JPOPSコホート1での5年PSA非再発生存率は、Phoenix定義で89.1%，JPOPS定義で91.6%と、良好であった。また、3年の時点でのGrade 3以上の尿路系有害事象は小線源単独群で0.6%，外照射併用群で0.4%と極めて低かった。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

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し、臨床的な評価を行うことである。

## B．研究方法

2005年から2007年までに42施設から登録されたJPOPSコホート1の2316例について解析を行った。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データにて、治療成績解析、PSA非再発率に与える予後因子解析、有害事象解析等を進めた。

また、2018年10月18日および2019年1月19日の班会議にて、本研究の概要、

今後の研究計画について討議を行った。

（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

2005年から2007年までに登録されたJPOPSコホート1の2316例について、PSA非再発生存率についてはPhoenix定義（PSAが治療後最低値Nadirとなり、その後PSAが上昇し、Nadir+2ng/mLとなった時点を再発とする）とJPOPS定義（PSAが1を超えて3回以上上昇した場合を再発とする）を比較したが、5年PSA非再発生存率は、Phoenix定義で89.1%，JPOPS定義で91.6%であり、国際的に使用されてい

るPhoenix定義より、JPOPS定義がPSA bounceの影響を受けにくいことが明らかとなった (Ito K, et al)。

3カ月の時点で、小線源単独群で67.2%、外照射併用群で50.3%になんらかの尿路系有害事象が認められ、有意に小線源単独群が多かった。ただし、3年の時点でのGrade 3以上の尿路系有害事象は小線源単独群で0.6%、外照射併用群で0.4%と極めて低かった (Tanaka N, et al)。

また、2018年10月18日および2019年1月19日の班会議にて、研究代表者、研究分担者および研究協力者と意見交換を行い、ロジスティック回帰分析、機械学習からPSA非再発確率を求めてリスク分類を行う手法について、討議した。詳細については、研究代表者の研究報告書に記載している。

#### 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、今回の解析にて示された。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ており、最終年度は、JPOPSコホート1, 2を合わせた約7000例について、予後因子解析、予後予測法の臨床的評価を行う予定である。

#### E . 結論

前立腺小線源治療における治療成績、有害事象頻度を明らかとし、予後因子解析を行った。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

- 1) Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Strahlenther Onkol.* 2019, 195: 412–419.
- 2) Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Investigators. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol.* 2018, 23:1148-1159.
- 3) Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuch T, Saito S, Dokiya T. Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients. *Brachytherapy* 2019, in press.
- 4) Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the

J-POPS Study Group. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS).  
Brachytherapy 2019, in press.

**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。2005年から2007年までに登録されたJPOPSコホート1の2316例についてPSA非再発期間に対する予後因子解析を行った。低、中、高リスク群とも5年PSA非再発期間は極めて良好であった。年齢、治療前PSA、Gleason分類、生検陽性コア率、ホルモン療法等がPSA非再発期間に影響を与える因子であった。

#### 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。2018年度は、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）におけるコホート1のデータベースを利用し、予測因子解析を行った。

#### B．研究方法

2005年から2007年までに42施設から登録されたJPOPSコホート1の2316例について解析を行った。PSA再発については、Phoenix定義を用いたが、PSAが上昇した後、無治療で0.5 ng/mL以下まで低下した症例はPSA再発から除外した。また、他病死は打ち切りとした。

また、2018年10月18日および2019年1月19日の班会議にて、研究代表者、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。

（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。

#### C．研究結果

追跡期間の中央値は60ヵ月であった。5年PSA非再発期間（biochemical freedom from failure, bFFF）は、低、中、高リスク群で、94.9%、92.7%、91.1%と極めて良好であった。特に、低リスク群においては年齢、治療前PSA、V100、中リスク群においては、Gleason分類、生検陽性コア率、ホルモン療法、高リスク群においては、Gleason分類、生検陽性コア率がbFFFに影響を与える因子であった。

また、2018年10月18日および2019年1月19日の班会議にて、研究代表者、研究分担者および研究協力者と意見交換を行い、

ロジスティック回帰分析、機械学習からPSA非再発確率を求めてリスク分類を行う手法について、討議した。詳細については、研究代表者の研究報告書に記載している。

#### D . 考察

前立腺癌小線源療法後は、PSAが一時的に上昇するPSA bounceという現象が知られている。今回、PSA再発の定義については、国際的に使用されているPhoenix定義を用いたが、PSAが上昇した後、無治療で0.5 ng/mL以下まで低下した症例はPSA再発から除外して、解析した。それにより、低、中、高リスク群で、5年bFFFが94.9%、92.7%、91.1%と、リスクが高くなるほど、明確にbFFFが低下する傾向を示し、bFFFに影響を与える因子を抽出できた。

最終年度は、JPOPSコホート1, 2を合わせた約7000例について、予後因子解析、予後予測法の臨床的評価を行う予定である。

#### E . 結論

前立腺小線源治療における予後因子を抽出した。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective

cohort study. *Strahlenther Onkol.* 2019, 195: 412–419.

- 2) Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Investigators. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol.* 2018, 23:1148-1159.
  - 3) Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuchi T, Saito S, Dokiya T. Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients. *Brachytherapy* 2019, in press.
  - 4) Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the J-POPS Study Group. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). *Brachytherapy* 2019, in press.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Yorozu A, Sutani S, Nishiyama T,

Yagi Y, Toya K, Saito S. Some decline of urinary toxicity in patients treated with I-125 prostate brachytherapy boost during a 10-year period.

American Brachytherapy Society annual meeting (ABS) 2018/6/10 Sanfrancisco USA

- 2) Sutani S, Yorozu A, Nishiyama T, Yagi Y, Nakamura K, Toya K, Saito S. Salvage treatment following definitive radiotherapy: a case series of I-125 brachytherapy and prostatectomy. ABS 2018/6/10 Sanfrancisco USA

- 3) Yorozu A, Sutani S, Shiraishi Y, Toya K, Saito S. Cardiovascular Mortality Following Long-course Androgen Deprivation Therapy in Unfavorable Prostate Cancer Patients Treated with Brachytherapy

and/or External Beam Radiotherapy. ASTRO 2018/10/21, San Diego, USA

**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

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

研究分担者 馬込大貴 駒澤大学 講師

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く、前立腺癌の予後予測モデルの性能向上を試みた。初期解析として、PSA再発の有無を、複数の機械学習手法(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)に基づき予測し、様々な欠損値の補間方法を用いて予測結果を比較した。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。最終年度は、JPOPSコホート1,2を合わせた約7000例にて予測性能の向上を試みる予定である。

### 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

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)から解析用に予後との関連があると考えられる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、PSA再発の

有無を予測した。いくつかのデータ項目には欠損値が含まれており、この欠損値を擬似的に補間することで予測性能がどの様に変化するか比較した。欠損値の補間方法は、中央値補間と平均値補間、0で置き換える補間の3種類の結果を比較した。

(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。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

図1に各補間方法を用いた場合の予測性能の結果を示す。0で置き換える補間法

の場合は、値が安定しない傾向があったが、そのほかの方法では大きな変化はなかった。

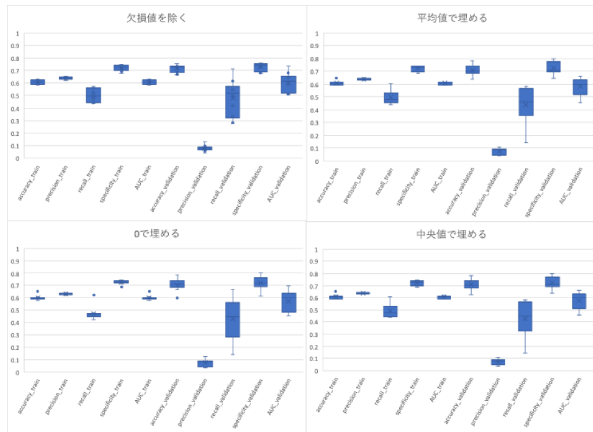


図1. 様々な欠損値補間方法を用いた際の予測結果

## D. 考察

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されているが、欠損データが多いことが問題となっていた。本年度の結果から、欠損データを補間することで、欠損値を含む全ての症例の情報を利用できる可能性が示唆された。

次年度は、コホート1と2を合わせた約7000例にて予測性能の向上を試みる予定である。

## 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) Taiki Magome, Katsumasa Nakamura, Takashi Kikuchi, Shinsuke Kojima, Kazuto Ito, Atsunori Yorozu, Shiro Saito, Masanori Fukushima. RSNA 2018. Nationwide prostate cancer outcome prediction study of permanent iodine-125 seed implantation: Outcome prediction using machine learning techniques with cohort 1. 口頭, Nov. 28.2018. Chicago IL, USA.
- 2) Taiki Magome, Katsumasa Nakamura, Takashi Kikuchi, Shiro Saito. The 6th Taiwan-Japan Radiation Oncology Symposium. Nationwide prostate cancer outcome prediction study of permanent iodine-125 seed implantation based on artificial intelligence: Preliminary analysis with cohort 1. 口頭, May 19. 2018. Taichung, Taiwan.
- 3) 馬込大貴, 模様を定量化する-テクスチャ解析の基礎-. レディオミクス研究会. 招待講演, 2019.03.04. 徳島大学, 徳島県
- 4) 馬込大貴, 人工知能と放射線治療. 札幌医科大学放射線治療セミナー. 招待講演, 2019.01.16. 札幌医科大学, 北海道
- 5) 馬込大貴. 機械学習による放射線技術学の将来展望. 京都大学医学部附属病院第10回放射線部学術講演会. 2018.10.12. 京都大学, 京都府
- 6) 馬込大貴. 放射線治療分野におけるAIの可能性と将来展望. 第23回北奥羽放

射線治療懇談会. 特別講演. 2018.9.1.  
アクティブリゾート盛岡八幡平, 岩手  
県

- 7) 馬込大貴. Radiomics と人工知能技術  
について. 第3回大淀放射線研究会.  
特別講演. 2018.05.15. 東京医科大学,  
東京都

## 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：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データにて、治療成績解析、PSA非再発率に与える予後因子解析、有害事象解析等を進め、論文化支援を行った。2010年までのコホート2の約4600例について、解析に向けてデータのクリーニング、固定を行った。

### 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年度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関する討議を行った。さらに2018年3月27日に臨床研究情報センターにて今後の機械学習による予後因子解析の方向性等について研究討議を行った。

本年度は、前年度の研究を引き継ぎ、2018年10月18日および2019年1月19日の班会議にて、研究代表者、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、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データにて、治療成績解析、PSA非再発率に与える予後因子解析、尿路系の有害事象解析の整理と論文化支援を行った。

また、2010年までのコホート2の約4600例についてデータのクリーニング、固定を行った。

（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年から2007年までに登録されたJPOPSコホート1の2316例についての、生

存率の解析では、観察期間中央値60ヵ月に  
て、5年全生存率は97.3%と極めて良好で  
あった。PSA非再発率については国際的に  
使用されているPhoenix定義（PSAが治療  
後最低値Nadirとなり、その後PSAが上昇  
し、Nadir+2ng/mLとなった時点を再発と  
する）とJPOPS定義（PSAが1を超えて3  
回以上上昇した場合を再発とする）を比較  
したが、Phoenix定義が、よりPSA bounce  
の影響を受けることが明らかとなった  
（Ito K, et al）。

尿路系有害事象の解析では、多変量解析  
により、年齢、前立腺体積、治療前のIPSS、  
飲酒歴、小線源治療単独（外照射と併用し  
ない）がGrade 2以上の急性尿路系有害事  
象の独立した予測因子であることが明ら  
かにされた。全患者のうち、53人（2.3%）  
が急性の尿路障害に罹患し、49人（92.5%）  
が追跡期間中の中央値4.3ヵ月でAURから  
回復した。（Tanaka N, et al）。

上記等について、解析結果の精査と論文  
文化支援を行った。

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。詳細に  
ついては、研究代表者の研究報告書に記載  
している。

2010年までのコホート2の約4600例に  
ついては、平成28年11月で5年の経過観察  
が終了し、解析に向けてデータのクリーニ  
ング、固定を行った。

## 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 研究の機械学習による予後予測  
については、前立腺癌小線源療法では、  
PSA 再発の頻度が極めて少ないことに加  
え、今回の JPOPS で収集しているデータ  
以外の要因、すなわち腫瘍の遺伝子情報、  
患者の生活習慣等が再発に係わっている  
可能性があるため、個別の症例が再発す  
るかどうかを予測することは困難であるこ  
とが判明した。

現在、個々の症例が再発するかどうかを  
予測するのではなく、予後に関与している  
因子から PSA 非再発確率を求め、より正  
確なリスク群分類ができないかを解析し  
ている。

最終年度は、JPOPS コホート 2 のデー  
タを加えて、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、継続した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S,  
Kikuchi T, Higashide S, Aoki M,  
Koga H, Satoh T, Ohashi T,  
Nakamura K, Katayama N, Tanaka  
N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya  
T, Fukushima M; J-POPS  
Investigators. Nationwide Japanese  
Prostate Cancer Outcome Study of  
Permanent Iodine-125 Seed

Implantation (J-POPS): first analysis on survival. Int J Clin Oncol. 2018, 23:1148-1159.

- 2) Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the J-POPS Study Group. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). Brachytherapy 2019, in press.

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

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**

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：JPOPSコホート1について、小線源単独例の施設規模と治療パラメータとの関係、PSA非再発生存率と予後因子解析、PSA bounceを考慮したPSA非再発期間と予後因子解析、尿路系有害事象の因子解析等について、データ解析、論文文化支援を行った。今後、機械学習を使ってのリスク分類について、統計学的見地からその妥当性を議論していく予定である。

## 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年度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関する討議を行った。さらに2018年3月27日に臨床研究情報センターにて今後の機械学習による予後因子解析の方向性等について研究討議を行った。

本年度は、前年度の研究を引き継ぎ、2018年10月18日および2019年1月19

日の班会議にて、研究代表者、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、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データにて、治療成績解析、PSA非再発率に与える予後因子解析、有害事象解析等を進めた。

また、2010年までのコホート2の約4600例についてデータのクリーニング、固定を行った。

（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

JPOPSコホート1について、小線源単独例の施設規模と治療パラメータとの関係（Nakamura K et al）、PSA非再発生存率と予後因子解析（Ito K, et al）、PSA bounceを考慮したPSA非再発期間と予後因子解析（Katayama N et al）、尿路系有害事象の因子解析（Tanaka N, et al）等について、データ解析、論文化支援を行った。

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。詳細については、研究代表者の研究報告書に記載している。

2010年までのコホート2の約4600例については、平成28年11月で5年の経過観察が終了し、解析に向けてデータのクリーニング、固定を行い、今後の解析に向けての準備を行った。

#### D . 考察

JPOPSコホート1について、治療成績、予後因子解析を行った。

JPOPS研究の機械学習による予後予測については、前立腺癌小線源療法では、PSA再発の頻度が極めて少ないことに加え、今回のJPOPSで収集しているデータ以外の要因、すなわち腫瘍の遺伝子情報、患者の生活習慣等が再発に係わっている可能性があるため、個別の症例が再発するかどうかを予測することは困難であることが判明した。

現在、個々の症例が再発するかどうかを予測するのではなく、予後に関与している因子からPSA非再発確率を求め、より正確なリスク群分類ができないかを解析している。本年度は、研究代表者はロジスティック回帰分析からPSA非再発確率を求め、リスク分類を行っており、今後、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)を用いて、PSA非再発確率を求めてリスク分類を行う予定であるが、統計学的見地からその妥当性を議論したい。

最終年度は、さらにJPOPSコホート2のデータを加えて、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、継続した。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H. Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Strahlenther Onkol.* 2019, 195: 412–419.
- 2) Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Investigators. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol.* 2018,



23:1148-1159.

- 3) Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuch T, Saito S, Dokiya T. Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients. Brachytherapy 2019, in press.
- 4) Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the J-POPS Study Group. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). Brachytherapy 2019, in press.

## 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	476-479	2018
Nakamura K, Ohga S, Yorozu A, Saito S, Kikuchi T, Dokiya T, Fukushima M, Yamanaka H.	Institutional patient accrual volume and the treatment quality of I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective cohort study.	Strahlenther Onkol	195	412-419	2019
Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Investigators.	Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival.	Int J Clin Oncol.	23	1148-1159	2018

<p>Katayama N, Yorozu A, Nakamura K, Fukushima M, Kikuch T, Saito S, Dokiya T.</p>	<p>Biochemical outcomes and predictive factors by risk group after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2,316 patients.</p>	<p>Brachythera py</p>			<p>in press</p>
<p>Tanaka N, Yorozu A, Takashi Kikuchi, Higashide S, Kojima S, Ohashi T, Katayama N, Nakamura K, Saito S, Dokiya T, Fukushima M; the J-POPS Study Group.</p>	<p>Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS).</p>	<p>Brachythera py</p>			<p>in press</p>

平成31年 3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 中村 和正・ナカムラ カツマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

平成 31 年 4 月 4 日

機関名 独立行政法人国立病院機構  
東京医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 大島 久



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）
2. 研究課題名 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予測法の開発と均てん化への応用
3. 研究者名 （所属部局・職名） 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 泌尿器科 医長  
（氏名・フリガナ） 斉藤 史郎 （サイトウ シロウ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

平成 31 年 4 月 4 日

機関名 独立行政法人国立病院機構  
東京医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 大島 久



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 放射線科 医長  
（氏名・フリガナ） 萬 篤 憲 （ヨロズ アツノリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

(元号) 平成31年 3月 29日

厚生労働大臣 殿

機関名 駒澤大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷部 八朗



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医療健康科学部・講師  
(氏名・フリガナ) 馬込 大貴 ・ マゴメ タイキ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	駒澤大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月25日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 本庶 佑



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医療イノベーション推進センター メディカルイノベーションディビジョン TRI 専門職  
（氏名・フリガナ） 小島 伸介 ・ コジマ シンスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年4月25日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 本庶 佑



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 医療イノベーション推進センター ヘルスデータサイエンスディビジョン 上席研究員  
（氏名・フリガナ） 菊池 隆 ・ キクチ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。