

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 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 和正

令和 2 (2020) 年 5 月

目 次

・ 総合研究報告	
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	----- 1
中村和正 (資料)	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 18

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)

(総合)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 (2005-2007 年) およびコホート 2 (2008-2010 年) の約 7000 例のビッグデータを用いて、以下の内容について、研究を進めた。

1) 機械学習に用いる解析対象項目の選別

JPOPS 研究の入力項目全 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。

2) 放射線療法の均てん化と JPOPS コホート 1 での施設規模と治療の質の関係

本邦の放射線療法の均てん化に資するために、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ところ、本邦では一施設当たりの放射線治療装置数は最も少なく、多数の小規模な施設が分散して存在していることが明らかとなった。

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 施設を比較すると、D90、V100 などの治療パラメータが大規模施設で有意に良好であることが判明した。すなわち、本邦では小規模な放射線治療施設が分散して多数存在する一方で、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。

3) 小線源治療後の PSA kinetics の解析

JPOPS コホート 1 2316 例の小線源治療後の 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。

4) J-POPS コホート 1, 2 全症例での治療成績の解析

J-POPS コホート 1, 2 の 6430 例を対象とし、治療成績を解析した。経過観察期間の中央値 5.00 年 (0.07-10.8 年) にて、原病死 13 例、他病死 167 例であった。5 年 PSA 非再発率は、低リスク群 98.3%、中リスク群 95.2%、高リスク群 90.8% で、リスクが上がるほど有意に PSA 非再発率が低かった ($P < 0.001$)。

5) JPOPS コホート 1、2 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 再発の予測を改善できるかを検討した。コホート 1, 2 の 6430 例のビッグデータで解析したが、いずれも学習データでは予測精度は 0.65 - 0.9 以上と高い値を示したが、テスト症例の予測精度は低かった。特に、Precision、すなわち再発と予測した症例のうち、真に再発した症例の割合はいずれも 0.15 以下であり、この方法では予後予測を行うことは困難と判明した。

6) 新しい基準での PSA 非再発率と予後因子との関係

そこで、ロジスティック回帰分析にて有意であった Gleason スコア、T 因子、PSA 値、Total BED (biological equivalent dose) の 4 つの因子にて、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 $p(x)$ により、Risk A, B, C の 3 群に分類し、新たなリスク分類としたところ、5 年 PSA 非再発率は、Risk A 99.3%、Risk B 95.8%、Risk C 83.5%と NCCN リスク分類よりも明確に PSA 再発を予測できた。さらに、NCCN リスク分類の各リスク群を本計算式で分類することにより、各 NCCN リスク群より、PSA 再発のリスクの高い群を抽出することが可能となった。

本研究では、JPOPS のコホート 1, 2 (2008-2010 年) の約 7000 例のビッグデータを用いて、機械学習による予後予測精度を検証した。当初、このようなビッグデータを用いれば、SVM、RF、DNN の機械学習手法にて、PSA 再発が予測可能と考えていたが、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、今回の JPOPS で収集したデータ以外の因子、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などの理由から、機械学習を用いても正確に再発を予測することは困難であることが判明した。そこで、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、明確に PSA 再発を予測できるという新たな手法の有効性を明らかとした。

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
片山敬久 岡山大学・放射線科
馬込大貴 駒沢大学・講師
小島伸介 医療イノベーション推進センター・TRI専門職
菊池 隆 医療イノベーション推進センター・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（GS）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、有害事象の有無等などで、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った。

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2339例のデータのクリ

ーニングはすでに終了している。また、J-POPS コホート2の約4600例（2008-2010年）のデータの仮クリーニングも令和元年に終了した。これらのデータを用いて、以下のように研究を進めた。

【平成29年度】

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。

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、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。

【平成30年度】

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、癌罹患数わかる先進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、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。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。

【令和元年度】

1) J-POPS コホート 1, 2 全症例での治療成績の解析

J-POPS コホート 2 の約 4600 例 (2008-2010 年) のデータの仮クリーニングが終了し、J-POPS コホート 1, 2 を合わせた約 7000 例にて治療成績を解析した。

2) 新しい基準での PSA 非再発率と予後因子との関係

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。PSA 非再発率と予後因子との関係の評価するために、平成 30 年度に実施した、T 因子、PSA 値、GS、年齢、前立腺体積、Total BED、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。「結果」に示すように、Gleason 分類、T 因子、PSA 値、BED のみの 4 つの因子が有意となったため、この 4 つの因子を用いて、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

$p(x)$ により、リスク分類を行った。

3) JPOPS コホート 1、2 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、2 の約 7000 例のデータを用いて、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、2) に示した 7 つの因子、4 つの因子に厳選した場合と、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、前回同様、Accuracy、Precision、Recall を評価指標とした。

(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。

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した。

C . 研究結果

【平成 29 年度】

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。(資料 1)

まず、JPOPS コホート 1 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。平成 29 年度の研究では、当初の JPOPS 研究計画の通り、PSA 再発とされるも無治療で再び PSA が低下した症例(Bounce 症例)や、他病死例もすべてイベントとして扱った。

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。

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。

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。Limited Database、Large Database のいずれとも、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。

		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

表 1. 機械学習による PSA 再発予測(コホート 1)

【平成 30 年度】

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。

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。

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 ヶ月にて、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。

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が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、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。

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 1)。

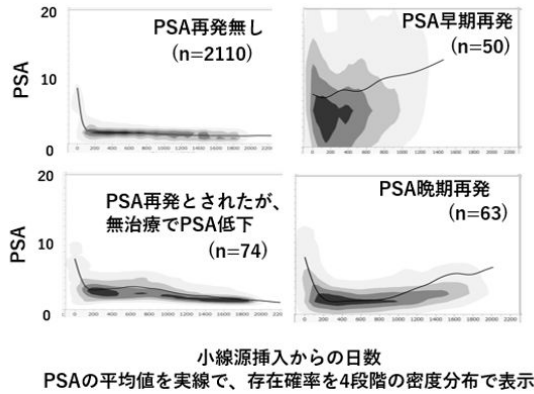


図 1 . 小線源治療後の PSA kinetics (コホート 1)

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 (図 2)。

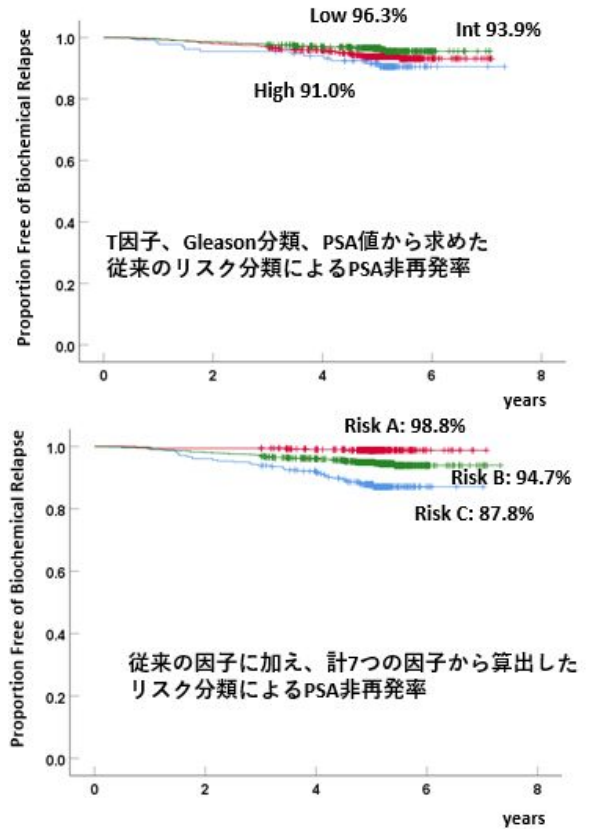


図 2. 従来の NCCN リスク分類と PSA 非再発確率から求めたリスク分類

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

2)。

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。

【令和元年度】

J-POPS コホート 2 の約 4600 例 (2008-2010 年) のデータの仮クリーニングが終了し、解析に利用できるようになった。平成 30 年度までに得た知見を元に、J-POPS コホート 1, 2 を合わせた約 7000 例にて治療成績の解析を行った。

1) J-POPS コホート 1, 2 全症例での治療成績の解析

J-POPS コホート 1, 2 全 6687 例のうち、治療前 PSA、T 因子、Gleason 分類、D90 が入力されており、誤入力等を除いた 6430 例を対象とした。年齢の中央値 69.0 歳 (37-89 歳)、経過観察期間の中央値 5.00 年 (0.07-10.8 年) であった。

全 6430 例にて、原病死 13 例、他病死 167 例であった。PSA 再発については、Phoenix の定義を用い、PSA 再発有りとされた症例は 241 例であった。Phoenix 再発の定義を満たすが、ホルモン無しに低下した例 (218 例) は Bounce とみなし、他病死 167 例とともに、PSA 再発のイベントには含めなかった。

NCCN リスク分類にて、低リスク 2873 例 (44.7%)、中リスク 3067 例 (47.7%)、高リスク (超高リスク含む) 490

例 (7.6%) であった。

各リスク群別の PSA 非再発率を以下に示す。

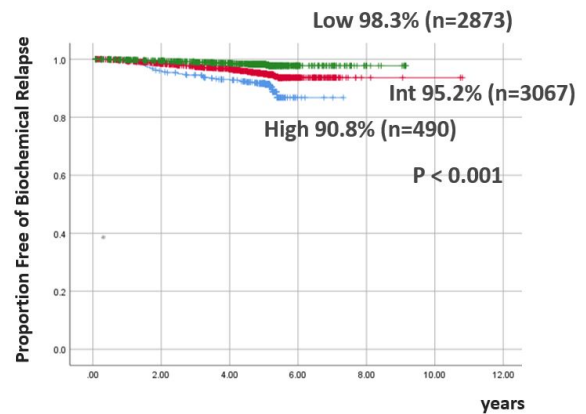


図 3 . 各リスク群別の PSA 非再発率

5 年 PSA 非再発率は、低リスク群 98.3%、中リスク群 95.2%、高リスク群 90.8%で、リスクが上がるほど有意に PSA 非再発率が低かった ($P < 0.001$)。

2) JPOPS コホート 1、2 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 0.65 - 0.9 以上と高い値を示したが、テスト症例の予測精度はいずれも低かった。特に、Precision、すなわち再発と予測した症例のうち、真に再発した症例の割合はいずれも 0.15 以下であった。

		Accuracy		Precision		Recall	
		training	test	training	test	training	test
4因子	Logist	0.642	0.689	0.657	0.069	0.591	0.585
	SVM	0.646	0.680	0.659	0.068	0.606	0.590
	RF	0.990	0.822	0.993	0.059	0.988	0.249
	DNN	0.675	0.550	0.638	0.061	0.810	0.766
7因子	Logist	0.656	0.681	0.665	0.070	0.628	0.604
	SVM	0.646	0.645	0.648	0.064	0.642	0.616
	RF	0.998	0.917	0.999	0.100	0.997	0.148
	DNN	0.681	0.542	0.639	0.060	0.831	0.757
LargeDB	Logist	0.695	0.719	0.704	0.082	0.672	0.633
	SVM	0.666	0.565	0.637	0.061	0.776	0.725
	RF	0.999	0.941	0.999	0.132	0.998	0.083
	DNN	0.766	0.695	0.738	0.075	0.826	0.626

表 3. 機械学習による PSA 再発予測(コホート 1 および 2)

3) 新しい基準での PSA 非再発率と予後因子との関係

前年度にコホート 1 の 2316 例で行った解析と同様に、コホート 1, 2 の 6430 例にて、PSA 再発に影響すると考えられる、年齢、Gleason 分類、T 因子、PSA 値、前立腺体積、外照射有無、Total BED の 7 つの因子について、ロジスティック回帰分析を行った。

PSA再発有り=0, PSA再発無し=1として

要因	回帰係数	標準誤差	有意確率
Age	0.007	0.010	0.516
Gleason分類	-0.636	0.095	<0.001
T因子	-0.291	0.065	<0.001
PSA値	-0.040	0.009	<0.001
前立腺体積	-0.011	0.007	0.149
外照射有無	0.319	0.198	0.107
BED	0.011	0.003	<0.001
定数	6.735	1.805	<0.001

• T因子 : *TX=1, T 1 a=2, T 1 b=3, T 1 c=4, T2a=5, T2b=6, T2c=7, T3a=8, T3b=9, T4=10
 • 外照射有無 : 無し=1

表 4. 7 つの因子でのロジスティック回帰分析

表 4 に示すように、有意な因子は、Gleason

分類、T 因子、PSA 値、BED のみとなった。

そこで、有意差のある、Gleason スコア、T 因子、PSA 値、Total BED の 4 つの因子のみに絞って、ロジスティック回帰分析を行った。

PSA再発有り=0, PSA再発無し=1として

要因	回帰係数	標準誤差	有意確率
Gleasonスコア	-0.670	0.088	<0.001
T因子	-0.297	0.064	<0.001
PSA値	-0.041	0.009	<0.001
BED	0.008	0.002	<0.001
定数	7.879	0.616	<0.001

• T因子 : *TX=1, T 1 a=2, T 1 b=3, T 1 c=4, T2a=5, T2b=6, T2c=7, T3a=8, T3b=9, T4=10

表 5. 7 つの因子でのロジスティック回帰分析

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。

$$\log \frac{p(x)}{1-p(x)} = -0.670 \times GS - 0.297 \times T - 0.041 \times PSA + 0.008 \times BED + 7.879$$

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

PSA 非再発確率 $p(x)$ により、0.978860 以上を Risk A、0.889500 未満を Risk C、中間を Risk B として、新たなリスク分類とし、リスク群別の PSA 非再発率曲線を求めた。

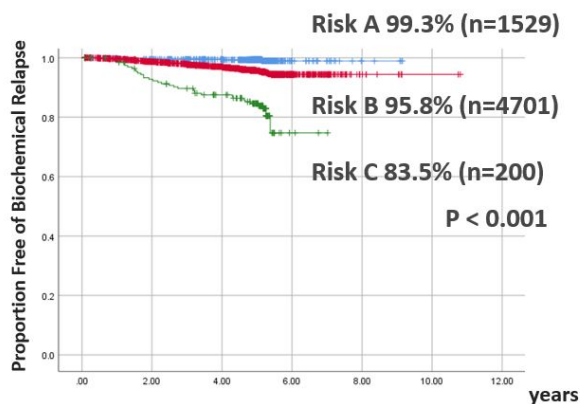


図 4. 各リスク群別の PSA 非再発率

5 年 PSA 非再発率は、Risk A 99.3%、Risk B 95.8%、Risk C 83.5%と NCCN リスク分類よりも明確に PSA 再発を予測できた。

さらに、NCCN リスク分類の各リスク群を本計算式で分類した。

低リスク 2873 例では、5 年非再発率は、Risk A (n=1425) 99.4%、Risk B (n=1448) 97.1%、Risk C 該当無しであった。

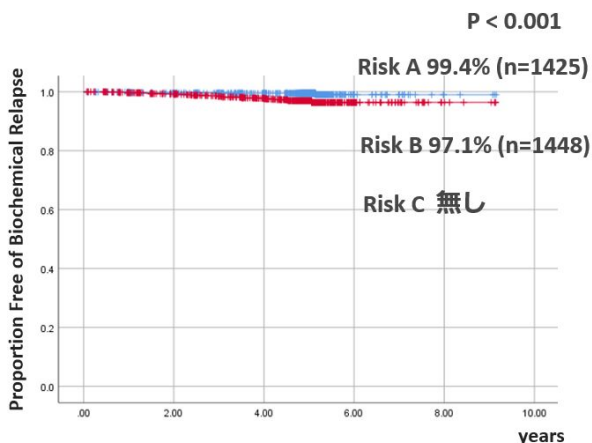


図 5. NCCN 低リスク群での PSA 非再発率

中リスク 3067 例では、5 年非再発率は、Risk A(n=104) 97.1%、Risk B(n=2944)

95.2%、Risk C(n=19) 89.5%と、有意差はなかったが、中リスク群内をさらにリスク群に分けることが可能であった。

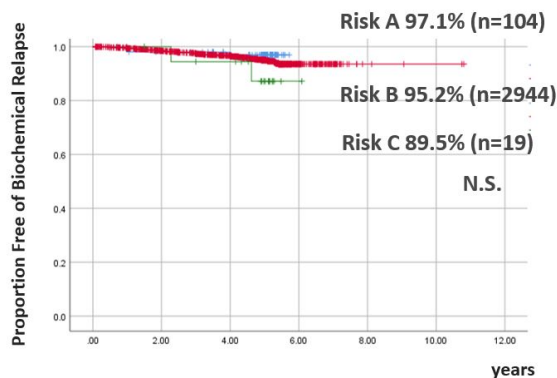


図 6. NCCN 中リスク群での PSA 非再発率

高リスク 490 例では、5 年非再発率は、Risk A 該当無し、Risk B(n=309) 95.5%、Risk C (n=181) 82.9%で、NCCN リスク高リスク群の中で、より PSA 再発のリスクの高い群を抽出することが可能であった。

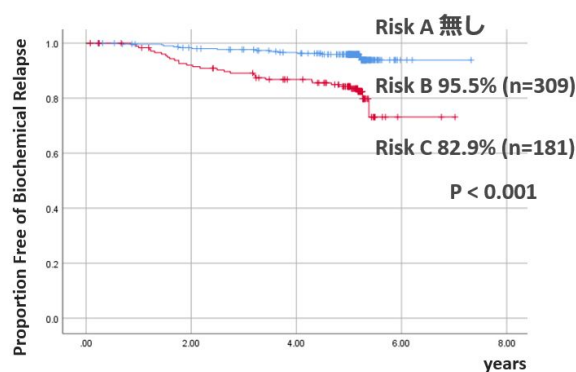


図 7. NCCN 高リスク群での PSA 非再発率

D. 考察

今回、JPOPS コホート 1, 2 の約 7000

例のビッグデータにて解析を行った。5年 PSA非再発率は、NCCNリスク分類にて、低リスク群98.3%、中リスク群95.2%、高リスク群90.8%で、非常に良好な成績であった。そのような中、どのような症例が再発リスクが高いかを正確に予測するアルゴリズムを確立することは極めて重要である。

昨年度、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を明らかとした。

今回、JPOPS コホート 1, 2 のデータを使い、同様の解析を行い、下記の計算式を用いることにより、明確に PSA 再発を予測できることが明らかとなった。

$$\log \frac{p(x)}{1-p(x)} = -0.670 \times GS - 0.297 \times T - 0.041 \times PSA + 0.008 \times BED + 7.879$$

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

本研究の重要性は、従来から、予後因子と言われていた GS, PSA 値、T 因子、投与線量 BED が、それぞれの重み付けをもって、PSA 非再発率に影響していることを明らかとしたことである。

特に、図 7 に示されるように、NCCN 分類の高リスク群を、明確に PSA 再発の確率の高い群と、低い群に分けることができることは意義が大きい。

また、JPOPS コホート 1, 2 のデータを用いて、昨年度同様、SVM、RF、DNN の機械学習手法にて、PSA 再発が予測可能かを検討した。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、特に、Precision、すなわち再発と予測した症例のうち、真に再発した症例の割合はいずれも 0.15 以下であった。これは、「再発する」と機械学習で予測しても、15%以下の精度しかないことを意味する。前立腺癌小線源療法においては、JPOPS で取得されたデータのみでは、機械学習を用いても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判明した。

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の因子、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。

E . 結論

今回の研究で明らかとなった計算式により、PSA非再発率をより正確に予測できることが判明した。

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、再発が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。

本研究で明らかとした予後予測モデルが、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にも応用できるかを今後明らかとしていきたい。

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) Koga H, Naito S, Ishiyama H, Yorozu A, Saito S, Kojima S, Higashide S, Kikuchi T, Nakamura K, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Study Group. Patient-reported health-related Quality of Life Up to Three Years after The Treatment with Permanent brachytherapy: Outcome of the large scale, prospective longitudinal study in Japanese-Prostate Cancer Outcome Study by Permanent I-125 Seed Implantation (J-POPS) brachytherapy. *Brachytherapy*. 8(6):806-813, 2019.
- 2) Huh SJ, Nishimura T, Park W, Nakamura K. Comparison of

radiotherapy infrastructure between Korea and Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 49(11):1024-1028, 2019.

- 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* 18:574-582, 2019.
- 4) 中村和正. 合併症・QOL からみた各種限局がん治療の比較. 外照射療法. 泌尿器外科. 32:1085-1087, 2019
- 5) Tanaka N, Fukushima M, Yorozu A, Saito S, Ohashi T, Katayama N, Dokiya T, Kikuch T, Nakamura K, Higashide S, Kojima S. Genitourinary Toxicity after Permanent Iodine-125 Seed Implantation: The nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). *Brachytherapy* 18:484-492, 2019.
- 6) Nakamura K, Konishi K, Komatsu T, Ishiba R. Quality of life after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison with other modalities. *Int J Urol* 26(10): 950-954, 2019.
- 7) 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.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 中村和正, 小西健太, 小松哲也. 前立腺癌の寡分割照射. *臨床放射線.* 62(11), 269-273, 2017.

2. 学会発表

- 1) 中村和正、小西憲太、石場領、池之平勉、朝生智之、小松哲也. 「機械学習・汎用知的音声合成システムを利用した乳癌術後照射説明資料作成と働き方改革への寄与」日本医学放射線学会第167回中部地方会 2020.2.15-16 名古屋
- 2) 中村和正. 「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 -進捗状況報告-」 第14回J-POPS中間報告会プログラム 2020.1.19 東京

- 3) 中村和正. 「前立腺癌に対する放射線治療の現状と今後の新展開」(特別講演) 第12回中部放射線医療技術学術大会 2019.11.30 浜松市
- 4) 中村和正. 「前立腺がん、放射線治療でできること」(市民公開講座)男性がん総合フォーラム2019 2019.11.24 東京
- 5) 中村和正. 「放射線腫瘍医は今後どのようにAIを利用すべきかー JPOPS研究から学んだことー」(特別企画 3 近未来の放射線治療 -AI とともに)日本放射線腫瘍学会第32回学術大会 2019.11.21-23 名古屋
- 6) Nakamura K. Recent topics in external beam radiation therapy for prostate cancer. (invited lecture) 1st Training Course of Multidisciplinary Treatment of Urinary tumors. 2019 .11.1 Beijing
- 7) 中村和正. 「前立腺癌外部照射の現状と展望」シンポジウム6 前立腺癌の低侵襲性治療 現状と展望 第55回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2019.10.20 名古屋
- 8) Nakamura K, Magome T, Yorozu A, Saito S, Ito K, Kojima S, Kikuchi T, Fukushima M, Dokiya T, Yamanaka H. A new approach to the risk classification of patients with prostate cancer treated with I-125 prostate seed implantation in a Japanese nationwide prospective

- cohort study. The 61th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, September 15 - 18, 2019, Chicago, USA.
- 9) 中村和正. 「転移の早期発見・治療のために放射線のできることに」前立腺がんセミナー in ジャパンキャンサーフォーラム(市民講座) 東京 2019.8.18
- 10) 中村和正. 「前立腺がんに対する放射線治療の現状と将来展望 -oligomet prostate cancerに対する放射線療法の意義を含めて-」第129回日本泌尿器科学会山陰地方会イーブニングセミナー 2019.06.22 米子
- 11) 中村和正. 「遠隔転移を有する前立腺癌の局所根治的放射線治療」シンポジウム「放射線治療の適応拡大に向けた新たな展開」第78回日本医学放射線学会総会 横浜 2019.4.12-14 (4.14)
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Katsumasa Nakamura. 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.
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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

なし

22) 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

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、ブロッカーの有無、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

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
馬込大貴	8.小線源治療	有村 秀孝 (編集), 諸岡 健一 (編集), 藤田 広志 (監修).	医療AIとディープラーニングシリーズ 放射線治療AIと外科治療AI	オーム社	東京都	2020	1-8

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.	前立腺癌の寡分割照射.	臨床放射線	62(11)	269-273	2017
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

Koga H, Naito S, Ishiyama H, Yorozu A, Saito S, Kojima S, Higashide S, Kikuchi T, Nakamura K, Dokiya T, Fukushima M; J-POPS Study Group.	atient-reported health-related Quality of Life Up to Three Years after The Treatment with Permanent brachytherapy: Outcome of the large scale, prospective longitudinal study in Japanese-Prostate Cancer Outcome Study by Permanent I-125 Seed Implantation (J-POPS) brachytherapy.	Brachytherapy	8	806-813	2019
Huh SJ, Nishimura T, Park W, Nakamura K.	Comparison of radiotherapy infrastructure between Korea and Japan.	Jpn J Clin Oncol	49	1024-1028	2019
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	18	574-582	2019
中村和正.	合併症・QOL からみた各種限局がん治療の比較. 外照射療法.	泌尿器外科	32	1085-1087	2019
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	18	484-492	2019

Nakamura K, Konishi K, Komatsu T, Ishiba R.	Quality of life after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison with other modalities.	Int J Urol	26	950-954	2019
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
Sutani S, Yorozu A, Toya K, Nishiyama T, Ozu C, Yagi Y, Nakamura K, Saito S.	Whole-gland salvage treatment for recurrent prostate cancer after initial definitive radiotherapy: A case series of (125)I brachytherapy and robot-assisted radical prostatectomy.	J Contemp Brachytherapy	11	201-206	2019
馬込大貴	医療分野におけるAIの最前線 AIで医療は変わるのか	総合危機管理	4	3-18	2020