慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ニューラルネットワークを用いた前立腺癌小線源治療の予後予測モデルの構築
Sub Title	Machine learning algorithms for predicting outcomes after prostate brachytherapy
Author	白石, 悠(Shiraishi, Yutaka)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	前立腺癌小線源治療に関する臨床データ、dose-volumeデータ、生物学的データを機械学習の手法を用いて統合分析し、有害事象や再発を予測するモデルを構築することを目的とした。その結果、機械学習を用いた直腸出血の予測モデルは、従来有用と考えられてきた直腸出血の予測因子よりも高い予測精度を示すことがわかった。また、小線源治療後の再発を予測するモデルを構築し、臨床的再発部位の予測に関しても機械学習が有用である可能性が示唆された。 Machine learning classification algorithms for prediction of treatment response are becoming more popular in radiotherapy literature. The purpose of this study is to estimate their discriminative performance for outcome prediction after prostate permanent brachytherapy. Machine learning algorithms yield higher discriminative performance in toxicity prediction after permanent prostate brachytherapy than single dosimetric parameter. Our results also show that machine learning algorithms can predict clinical recurrence after prostate brachytherapy.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2018～2020 課題番号：18K07644 研究分野：医学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K07644seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　５ 月 ２９ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０７６４４

研究課題名（和文）ニューラルネットワークを用いた前立腺癌小線源治療の予後予測モデルの構築

研究課題名（英文）Machine learning algorithms for predicting outcomes after prostate brachytherapy

研究代表者
白石　悠（Shiraishi, Yutaka）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：００４４５３３９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌小線源治療に関する臨床データ、dose-volumeデータ、生物学的データを機械学習の手法を用いて統合分析し、有害事象や再発を予測するモデルを構築することを目的とした。その結果、機械学習を用いた直腸出血の予測モデルは、従来有用と考えられてきた直腸出血の予測因子よりも高い予測精度を示すことがわかった。また、小線源治療後の再発を予測するモデルを構築し、臨床的再発部位の予測に関しても機械学習が有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で構築したモデルを活用し、前立腺癌小線源治療後の有害事象出現や再発リスクの高い症例をスクリーニングできる可能性が示唆された。特に、臨床的再発部位を予測することで、再発予防に適した後治療（例えば骨盤リンパ節転移の可能性が高い症例には骨盤領域に対する予防照射を行うなど）を検討できる。治療後の有害事象や再発予防につなげることで、個人のQOL向上が期待されるだけでなく、社会全体としての医療費の削減にも寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Machine learning classification algorithms for prediction of treatment response are becoming more popular in radiotherapy literature. The purpose of this study is to estimate their discriminative performance for outcome prediction after prostate permanent brachytherapy. Machine learning algorithms yield higher discriminative performance in toxicity prediction after permanent prostate brachytherapy than single dosimetric parameter. Our results also show that machine learning algorithms can predict clinical recurrence after prostate brachytherapy.

研究分野：医学

キーワード：放射線治療　小線源治療　前立腺癌　機械学習

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

小線源治療を含む放射線治療では、治療の質を示す指標として、線量（dose）と体積（volume）の関係が重要視されてきた。ところが、近年、この dose-volume の関係性だけでは放射線治療の成績が説明できないことが示されつつある。すなわち、与えられたエンドポイント（有害事象の頻度や再発率）を予測するモデルを作成する際に、dose-volume に関する変数だけでなく、臨床的な変数や生物学的な変数を含めたビッグデータを解析することで、予測の精度を向上できるという報告が出てきている。このようなビッグデータを統合して解析する手法を小線源治療に応用して、有害事象や生化学的再発を予測するモデルの精度を向上させ、日々の治療やフォローアップに活用し、有害事象と再発率を最小限に抑えることが本研究の最終的な目標である。

研究代表者は慶應義塾大学病院と国立病院機構東京医療センターで約 10 年にわたり前立腺癌に対する密封小線源治療に携わってきた。特に東京医療センターは 3000 名を超える患者の治療経験を有し、本邦最大であると同時に、世界的に見ても high volume center であると言える。本研究はこれらの研究成果（データベース）をさらに発展させて、より正確な予後予測モデルの構築を目指すものである。海外からは、前立腺癌に対する外照射療法後の予後予測モデルとしてニューラルネットワーク等の機械学習を活用し予測精度を向上させた研究成果が報告されているが、小線源治療の予後予測モデルとして機械学習を用いた研究は報告されておらず、本研究の独自性のひとつと考えられる。

２．研究の目的

これまでに蓄積された前立腺癌に対する小線源治療に関する臨床データ、dose-volume データ、生物学的データ（主に生検の病理学的結果）を機械学習の手法を用いて統合分析し、有害事象および生化学的（あるいは病理学的・臨床的）再発を予測するモデルを構築することが本研究の目的である。

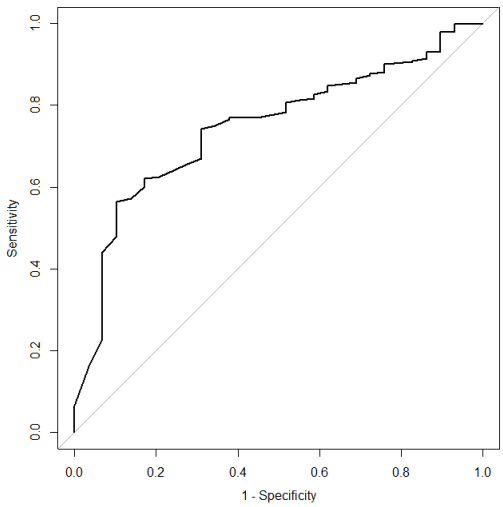
３．研究の方法

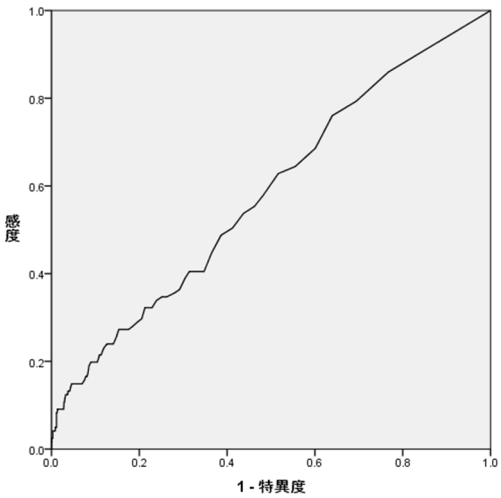
(1) 小線源治療後の晩期有害事象、特に直腸出血の予測モデルを構築する。当初の研究計画では、予測モデルとしてニューラルネットワークを用いたモデル構築を想定していたが、より精度の高い予測モデルを構築するため、ニューラルネットワークに限らず、他の機械学習手法（サポートベクターマシンやランダムフォレストなど）も同時に比較検討した。

(2) 同様に、小線源治療後の生化学的再発を予測するモデルを構築する。また、生化学的再発と判定された症例について、局所再発・骨盤リンパ節再発・遠隔転移再発の予測モデルを構築する。

４．研究成果

(1) 機械学習を用いた直腸出血の予測モデルは、従来有用と考えられてきた直腸出血の予測因子よりも高い予測精度を示すことがわかった。すなわち、ランダムフォレストによる予測モデルを構築し予測を行ったところ、ROC カーブの AUC は 0.715（95%CI：0.615-0.815）であった（右図上）。一方、同一の患者群で行った多変量解析の結果から、シード治療翌日の RV100 が直腸有害事象の有意な予測因子であることが示されている[1]が、RV100 で ROC カーブを描くと AUC は 0.583（95%CI：0.530-0.636）であった（右図下）。

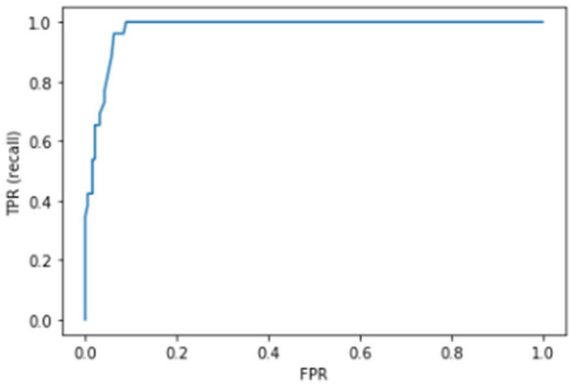




また、機械学習手法間の予測精度の差異についても比較検討を行うため、サポートベクターマシンによる予測モデルを構築・評価したところ、ROC カーブの AUC は 0.684（95%CI：0.593-0.775）であった。先行研究[2]と同様、ランダムフォレストが他の機械学習手法と比較して良好な予測精度を示すことが確認された。

以上の成果について、日米の放射線腫瘍学会で発表した。

(2) 生化学的再発の予測モデルについては、機械学習を用いることで、ROC カーブの AUC で 0.9 を超える高い予測精度を示した（右図）。生化学的再発と判定された症例について、局所再発・骨盤リンパ節再発・遠隔転移再発の予測モデルを構築したところ、いずれも ROC カーブの AUC で 0.7 を超える予測精度を示した。特に、遠隔転移再発については 0.9 を超える高い予測精度が得られ、臨床的再発部位の予測に関しても機械学習が有用である可能性が示唆された。以上の成果について、日本放射線腫瘍学会で発表した。



臨床的再発部位を予測することで、再発予防に適した後治療（例えば骨盤リンパ節転移の可能性が高い症例には骨盤領域に対する予防照射を行うなど）を検討できる。治療後の有害事象や再発予防につなげることで、個人の QOL 向上が期待されるだけでなく、社会全体としての医療費の削減にも寄与できる可能性がある。

＜引用文献＞

(1) Tanaka T, Yorozu A, Sutani S, Yagi Y, Nishiyama T, Shiraishi Y, Ohashi T, Hanada T, Saito S, Toya K, Shigematsu N. Predictive factors of long-term rectal toxicity following permanent iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiation therapy in 2216 patients. Brachytherapy. 2018 Sep-Oct;17(5):799-807.
(2) Deist TM, Dankers FJWM, Valdes G, Wijsman R, Hsu IC, Oberije C, Lustberg T, van Soest J, Hoebers F, Jochems A, El Naqa I, Wee L, Morin O, Raleigh DR, Bots W, Kaanders JH, Belderbos J, Kwint M, Solberg T, Monshouwer R, Bussink J, Dekker A, Lambin P. Machine learning algorithms for outcome prediction in (chemo)radiotherapy: An empirical comparison of classifiers. Med Phys. 2018 Jul;45(7):3449-3459.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 Y. Shiraishi, T. Tanaka, K. Toya, A. Yorozu, and N. Shigematsu
２．発表標題 Machine Learning Algorithms for Late Toxicity Prediction after Prostate Permanent Brachytherapy
３．学会等名 2020 ASTRO Annual Meeting（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 白石悠、萬篤憲、征矢野崇、酢谷真也、戸矢和仁、茂松直之
２．発表標題 機械学習を用いた前立腺癌シード治療後の再発予測モデル構築の試み
３．学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
４．発表年 2020年

１．発表者名 白石悠、田中智樹、澤田将史、砂口歩、小池直義、公田龍一、隈部篤寛、吉田佳代、深田淳一、大橋俊夫、深田恭平、花田剛士、戸矢和仁、萬篤憲、茂松直之
２．発表標題 機械学習を用いた前立腺癌シード治療後直腸有害事象予測モデル構築の試み
３．学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関