

機関番号：10101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20591489
 研究課題名（和文） 情報学的手法を用いた癌リンパ節転移の進行形式の研究
 研究課題名（英文） Analysis of cancer lymph node metastasis using information science technology.
 研究代表者
 鬼丸 力也（ONIMARU RIKIYA）
 北海道大学・大学院医学研究科・講師
 研究者番号：80374461

研究成果の概要（和文）：

(1) 頭頸部癌のリンパ節転移に関する研究：リンパ節転移のパターンを検討した。抽出されたパターンについては臨床的経験に反するものではなく、この方法での解析が有望であることが示唆された。

(2) T1N0 期声門癌の放射線治療成績に関する研究：retrospective study を行った。総治療期間が局所制御に重要な因子であることが示された。

(3) 再発上咽頭癌に対する再照射症例の研究：retrospective study を行った。再照射は治療法の一つとなると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

(1) Analysis of cervical lymph node metastasis of head and neck cancer.

We evaluated patterns of lymph node metastasis. We found clinically meaningful rules of patterns. It may be suggested that this method is hopeful for investigation.

(2) Analysis of effect of overall treatment time on treatment results of T1N0 glottic carcinoma.

We conducted retrospective analysis of T1N0 glottic carcinoma. It is suggested that OTT is important factor for LCR.

(3) Analysis of reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma.

We conducted retrospective analysis of reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Reirradiation may be one of the treatment for recurrent nasopharyngeal carcinoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：放射線治療、リンパ節転移、データ・マイニング、頭頸部癌、総治療期間、再照射、情報学的手法。

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の治療では、機能温存の観点から放射線治療が重要な役割を担っている。治療計画を立てる際には、どの領域までリンパ節転移がある可能性があるか、という情報が放射線を照射する範囲を決定するために非常に重要である。リンパ節転移の進行パターンを正確に知るためには、癌患者を治療せずに経過観察するしかないが、そのような手法による研究は倫理的に到底許されるものではない。

近年の情報科学の発展により、時間情報を含まないDNAシーケンスから生物種の進化系統樹を推定するなど、横断的データのある仮説のもとで縦断的データとして考察できるようになってきている。このような手法を進展させることで、ある期間内の癌の進行度を集めた横断的データを、癌の進行パターンを示した縦断的データと捉え直すことができると思われ、倫理的に問題のある研究手法をとらずとも重要な情報を得ることができると可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 頭頸部癌のリンパ節転移に関する研究

癌の原発巣、リンパ節転移などの進行度をデータベース化して横断的データを収集し、それらをもとに情報科学的手法により横断的データを縦断的データ・進行パターンとして再構成する。

(2) T1N0M0 期声門癌の放射線治療成績に関する研究

作成したデータベースの情報を解析することにより、T1N0M0 期の声門癌に対する放射線治療の治療効果に対する総治療期間の影響についての研究も行う。

(3) 再発上咽頭癌に対する再照射症例の研究

作成したデータベースをもとに、再発症例に対する再照射の効果を検討する。

3. 研究の方法

(1) 頭頸部癌のリンパ節転移に関する研究

1990年から2007年までに放射線治療患者のデータベース内で、舌癌であることが判明した患者のうち、リンパ節の情報が分かる186名を対象とした。うち、男性が122名、女性が64名であった。年齢は21~86歳まで、その中央値は62歳であった。

R2.12.0を用いてassociations analysisを行った。Packageはarulesを使用し、Aprioriアルゴリズムによりassociation rulesを抽出した。support = 0.01, confidence = 0.4としてrulesを抽出した。抽出したルールに対してクラスター分析を行い、ルールの傾向を調査した。

Associations analysisについて：

A → B (AならばB) A:ルールヘッド、 B:ルールボディ と呼ぶ。

以下の確率が計算される。

同時確率 (support) : $P(A, B) = P(A) \times P(B|A)$ 。
この確率の高い連関規則はよい規則。

条件付確率 (confidence) : $P(B|A)$ 。この確率の高い規則はよい規則。適用さえできれば高い確率で当たる。

前提確率 : $P(A)$ 。ルールヘッドの確率の高い連関規則は良い規則。Aが頻繁に観察され、規則を適用する機会が多い。

事前確率 : $P(B)$ 。事前確率が条件付確率と比較して低い連関規則はよい規則。

改善率 (lift) : $P(B|A)/P(B) = P(B, A)/P(A)P(B)$ 。事前確率が条件付確率を下回る規則は前提を吟味するコストが無駄となる。このliftが1.0を下回るものを破棄するという方法がある。

(2) T1N0M0 期声門癌の放射線治療成績に関する研究 (雑誌論文③)

1989年4月から2006年9月まで北大病院で治療された声門癌 T1N0 症例 201名を対象とし retrospective study を行った。経過観察期間の中央値は 66ヶ月 (45日~239.8ヶ月)であった。男性が 183名であり、女性が 18名であった。年齢は、中央値 65歳 (33歳~94歳)であった。病期は、T1a が 146名、T1b が 54名、Tis が 1名であった。

放射線治療は週4回行い(月・火・木・金)、65Gy/26回での治療が 200名、62.5Gy/25回での治療が 1名であった。Coでの治療が 126名、4MV photonでの治療が 72名、6MV photonでの治療が 3名であった。

照射野サイズは、頭尾方向に、4.0 - 6.5 cm (中央値 5.0 cm)、背腹方向に 4.0 - 7.0 cm (中央値 5.5 cm)であった。ウェッジは使用しなかったものが 1名、15度ウェッジを使用したものが 106名、30度ウェッジを使用したものが 92名、15度のダイナミックウェッジを使用したものが 1名、30度のダイナミックウェッジを使用したものが 1名であった。

(3) 再発上咽頭癌に対する再照射症例の研究

1990年から2010年5月までに、北海道大学病院では上咽頭癌患者 179名に放射線治療を施行した。そのうち、上咽頭癌が再発し、北海道大学病院で再照射を行った 20名を対象に retrospective study を行った。

再発時の年齢は 30-77歳で中央値は 57歳であった。男性が 15名、女性が 5名であった。再発までの期間は、0.5-9.9年であり、その中央値は 2.0年であった。病理組織は、未分化癌が 10名、扁平上皮癌が 9名、不明が 1名であった。初回治療の際に化学療法が併用されていたものが 14名おり、内訳は、放射線治療前にシスプラチンと 5FU が使われ

ていたものが4名、放射線治療と同時期にシスプラチンと5FUが使われていたものが4名、放射線治療と同時期にシスプラチンが使われていたものが5名、放射線治療中の毎週カルボプラチンが併用されていたものが2名であった。

初回治療時の放射線治療方法は、Coで3門照射が行われたものが9名、6MVのX線で3次元原体照射が行われたものが6名、強度変調放射線治療で治療されたものが5名であった。線量・回数、65Gy/26回が2名、66Gy/30回が12名(うち1名は20Gy/4回の定位照射を追加)、70Gy/35回が4名、74.8Gy/34回が2名であった。

再発時のTNM分類は、rT1が13名(うち1名縦隔リンパ節転移、1名骨転移)、rT3が4名(うち1名肺転移あり)、rT4が1名、rN1(ルビエールリンパ節)が2名であった。

様々な線量で再照射が行われているため、Equivalent total dose(晩期反応についての1回2Gy換算線量)を計算した。そのほか、30-71.5Gy(平均51.0Gy、中央値50Gy)での治療が行われていた。

再発時の放射線治療は、全例CTを用いて放射線治療計画が作成され、6または10または18MVのX線が使用された。照射範囲は原則として再発部位に限局させた。1名で、40Gy/20回後に定位照射で16Gy/4回が追加された。

4. 研究成果

(1) 頭頸部癌のリンパ節転移に関する研究

36のruleを抽出した(補遺1・2)。liftの高い上位10番目までのruleは以下の通り。(ルール下の数字は、順に同時確率、条件付確率、前提確率、改善率を示す。)

1. (初診時 T1 または T2)かつ(再発時同側 IV リンパ節再発)であれば(再発時同側 III リンパ節再発)

0.02150538 1.0000000 0.02150538
11.6250000

2. (再発時同側 IV リンパ節再発)であれば(再発時同側 III リンパ節再発)

0.02688172 0.7142857 0.03763441
8.3035714

3. (再発時同側 Ib リンパ節再発)かつ(再発時同側 III リンパ節再発)であれば(再発時同側 II リンパ節再発)

0.02150538 0.8000000 0.02688172
5.3142857

4. (再発時同側 II リンパ節再発)かつ(再発時同側 III リンパ節再発)であれば(再発時同側 Ib リンパ節再発)

0.02150538 0.5000000 0.04301075
4.6500000

5. (初診時 Ia リンパ節転移あり)であれば(初診時 Ib リンパ節転移あり)

0.03225806 0.6666667 0.04838710
4.2758621

6. (再発時同側 Ib リンパ節再発)であれば(再発時同側 II リンパ節再発)

0.05913978 0.5500000 0.10752688
3.6535714

7. (再発時同側 III リンパ節再発)であれば(再発時同側 II リンパ節再発)

0.04301075 0.5000000 0.08602151
3.3214286

8. (初診時 T1 または T2)かつ(再発時同側 Ib リンパ節再発)であれば(再発時同側 II リンパ節再発)

0.04301075 0.5000000 0.08602151
3.3214286

9. (初診時同側 III リンパ節転移あり)であれば(初診時同側 II リンパ節転移あり)

0.02688172 0.6250000 0.04301075
3.1418919

10. (初診時対側 II リンパ節転移あり)であれば(初診時 T3 または T4)

0.05376344 1.0000000 0.05376344
3.0491803

クラスター分析を行った結果、以下の4つのグループに分類された。第1のグループはT3-4と対側II、同側Ibに関するルール、第2のグループはT3-4と同側II、同側Ibに関するルールと解釈された。第3のグループはT1-2と再発に関するルール、第4のグループは同側IIIとIVの再発に関するルールと解釈された。従って、今回のデータベースからはT3-4の初診時のリンパ節転移に関するルールと、リンパ節再発のパターンに関するルールの大きく二つに分かれた。

前提条件が起きた場合に成り立つ可能性が高いruleとして抽出され、かつ臨床的に解釈できるものとして、①T1-2で同側IVリンパ節へ再発した場合、同側IIIリンパ節へも再発している、②同側Ibと同側IIIリンパ節へ再発した場合、同側II領域にも再発している、③同側IV領域に再発した場合、同側III領域にも再発している、といったruleが抽出された。

以上のruleについては臨床的経験に反するものではなく、この方法での解析が有望であることが示唆された。

(2) T1N0M0 期声門癌の放射線治療成績に関する研究

総生存率は3年で96.8%、5年で90.8%であった。

全症例の局所制御率は5年で89.8%であった。総治療期間が46日以内のグループでは局所制御率は91.5%と良好であった。総治療期間が47日以上グループでは局所制御率が82.6%であり、総治療期間が46日以内の

グループと比較して有意に ($p=0.0349$) 不良であった。

放射線治療終了6ヶ月後に、気管切開を必要とした喉頭浮腫を1名で認めた。治療終了後14ヶ月で気管切開を必要としなくなった。その他、外科的処置を必要とする晩期反応は認めなかった。

以上の結果から、総治療期間が46日以内に限れば、局所制御率が91.5%(5年)と、総治療期間を短縮した成績と遜色が無いと思われた。また、この結果から1回線量を上げても総治療期間が局所制御に重要な因子であることが示された。

(3) 再発上咽頭癌に対する再照射症例の研究

再照射後の生存率は、2年時点で58.5%、3年時点で43.8%、5年時点で18.3%であった。

再照射後の局所制御率は1年時点で67.9%、2年時点で43.1%であった。

今回の検討では病理組織や線量による再照射後の生存率や局所制御率の差を認めなかった。再発時の病期により、生存率に差がある傾向ではあったが(rT3~rT4はそのほかに比べて生存率が悪い傾向ではあったが)、統計学的有意差は見いだせなかった。

重篤な障害として出血死を1名に認めた。出血死した症例の詳細は以下の通りであった。照射単独での66Gy/30回の初回治療後、1年3ヶ月後に再発をきたした。再発時の治療として照射単独65Gy/26回の再照射が行われた。その後の経過観察中、再照射後約1年2ヶ月で再照射部位からの出血により死亡された。死亡1ヶ月前の診察では上咽頭に潰瘍形成があった。潰瘍は放射線治療に起因するものと思われた。

文献的には上咽頭癌再照射後の5年生存率は9-60%とばらつきが大きく、今回検討した治療成績が良好なのかどうかの判断は大変難しい。ただし、5年後に約20%の患者さんが生存していることを考えると、他に有望な治療がない現在、この治療法も選択肢の一つとなると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

- ① Onimaru R, Hasegawa M, Yasuda K, Homma A, Oridate N, Fukuda S, Shirato H. Radiotherapy for glottic T1N0 carcinoma with slight hypofractionation and standard overall treatment time: importance of overall treatment time. Japanese

Journal of Clinical Oncology. 査読有り, Vol 41, 2011, p103-109.

- ② 池田智康, 小宮由里子, 南 弘征, 水田正弘, 区間値関数データに対する主成分分析法の提案、応用統計学、査読有 39巻、2010年、p21-33
 - ③ 片山琴絵, 南 弘征, 水田正弘, 分布値データに対する階層的シンボリッククラスタリングについて、計算機統計学、査読有、22巻、2010年、p83-89
 - ④ Kuniyoshi Hayashi, Hiroyuki Minami and Masahiro Mizuta On Multiple-Case Diagnostics in Linear Subspace Method, COMPSTAT' 2010, 査読有、19巻、2010年、p22-27
 - ⑤ 鬼丸力也, 長谷川雅一、他、北海道大病院での頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の成績、頭頸部癌、査読無し、35巻、2009年、p245-249
 - ⑥ 鬼丸力也, 木下留美子、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy ; IMRT)、ENTONI、査読無し、103巻、2009年、p14-20
 - ⑦ Nobuo Shimizu and Masahiro Mizuta. Functional Principal Points and Functional Cluster Analysis. Computational Intelligence Paradigms, : Innov. Applications, 査読有, SCI 137, 2008, p149-165
 - ⑧ Atsushi Hamada, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta. Principal Component Analysis for Modal Interval-Valued Data, IASC2008, 査読有, Vol1, 2008, p512-519
 - ⑨ Tomoyasu Ikeda, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta. An Extension of Functional PCA to Interval-Valued Functional Data, IASC2008, 査読有, Vol1, 2008, p640-647
 - ⑩ Kazuma Takahashi, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta Auto Regression Analysis for Symbolic Distribution-Valued Data, IASC2008, 査読有, Vol1, 2008, p1479-1483
- [学会発表] (計14件)
- ① 鬼丸力也, 安田耕一, 西川昇, 白土博樹 放射線治療を受けた舌癌患者のリンパ節転移・再発のパターン、東京、第23回日本放射線腫瘍学会、2010年11月19日
 - ② 鬼丸力也, 安田耕一, 長谷川雅一, 白土博樹 弘樹 声門癌(T1N0)に対する北大病院での放射線治療成績、仙台、第123回日本医学放射線学会北日本地方会、2010年10月15日
 - ③ Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, A

- Knowledge Engineering applied Symbolic Data Analysis. 34th Annual Conference of the German Classification Society (GfKl) and International Symposium on the Data Analysis Interface 2010/7/23
Karlsruhe 大学 (Karlsruhe)
- ④ Masahiro Mizuta, Analysis of Distribution Valued Data and its Applications (招待講演) 34th Annual Conference of the German Classification Society (GfKl) and International Symposium on the Data Analysis Interface 2010/7/23
Karlsruhe 大学 (Karlsruhe)
- ⑤ Masanori Fujita, Shinji Morishita, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, Inference of user preferences from logging GPS data. 34th Annual Conference of the German Classification Society (GfKl) and International Symposium on the Data Analysis Interface 2010/7/22
Karlsruhe 大学 (Karlsruhe)
- ⑥ Masahiro Mizuta, Interval Data and Distribution Data (招待講演) The 1st International Conference for Industrial Statistics and Bioinformatics Current Issues in Industrial Statistics and Bioinformatics 2010/6/29
Chung-Ang University (Seoul)
- ⑦ 鬼丸力也、白土博樹、安田耕一、西川昇、米山里奈、本間明宏、折館伸彦、福田諭、上咽頭癌再発症例に対する再照射例の検討、山形、第 122 回日本医学放射線学会北日本地方会 2010 年 6 月 25 日
- ⑧ Masahiro Mizuta and Hiroyuki Minami, Discriminant Analysis for Distribution Valued Data The 30th International Symposium of Forecasting 2010/6/23
Manchester Grand Hyatt, (San Diego)
- ⑨ Kuniyoshi HAYASHI, Hiroyuki MINAMI, Masahiro MIZUTA, Adaptive Sensitivity Analysis and its Simulation Study The Spring Conference, The Korean Statistical Society, 2010/05/22
Statistical Center (Daejeon)
- ⑩ Naoki Kishimoto, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, Case Study on Trends of Consumers from House Card Data The Spring Conference, The Korean Statistical Society, 2010/05/22
Statistical Center (Daejeon)
- ⑪ Kazuya Kondo, Kenji Toyoda, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, An Extension of Correspondence Analysis for Functional Data The Spring Conference, The Korean Statistical Society, 2010/05/22
Statistical Center (Daejeon)
- ⑫ 鬼丸力也、長谷川雅一、安田耕一、木下留美子、白土博樹、本間明宏、折館伸彦、福田諭 北海道大学病院での頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の成績、札幌、日本頭頸部癌学会第 33 回日本頭頸部癌学会、2009 年 6 月 12 日
- ⑬ Masahiro Mizuta. Multidimensional scaling - when the dissimilarity data are distributions. Statistical Computation and Visualization 2008 (Invited Lecture) 2008 年 12 月 3 日 Academia Sinica, Taipei, Taiwan
- ⑭ Masahiro Mizuta. New Data Frames for Data Analysis. 2008 Korea-Japan Statistics Conference of Young Researchers (Invited Lecture) 2008 年 7 月 10 日 Korea University, Seoul, Korea

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鬼丸 力也 (ONIMARU RIKIYA)
北海道大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：80374461

(2) 研究分担者

水田 正弘 (MIZUTA MASAHIRO)
北海道大学・情報基盤センター・教授
研究者番号：70174026

