

機関番号：13501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19700260

研究課題名（和文） 癌臨床研究における樹木構造接近法の開発と応用

研究課題名（英文） Tree structured analysis for oncology research

研究代表者

下川 敏雄（SHIMOKAWA TOSHIO）

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授

研究者番号：00402090

研究成果の概要（和文）：生存時間研究において、予後因子を探索することが重要である。とくに、分子標的薬の承認が相次ぐ近年、薬剤の適応患者像を探索することへの希求が増加している。本研究では、そのような方法として、k 標本一般化順位統計量に基づく多標本樹木構造接近法、およびベキ正規分布に基づく多標本樹木構造接近法を提案した。さらに、新たなアンサンブル学習法として、elastic net 罰則に基づくルール・アンサンブル法、および lasso 型罰則に基づくアンサンブル樹木を提案した。

研究成果の概要（英文）：In survival analysis, the useful tool for exploration of the factors is tree structured method. Recently, the tree-structured method has been applied to evaluate covariates (e.g., Crowley, 2004). In this research, have propose the multi-split tree structured method based on k-samples generalized rank test statistics. Moreover, we proposed the methodology of data-adaptive multi-split tree structured method, assuming the power-normal distribution as the survival distribution of each terminal node, where power-normal distribution is defined as the distribution specified before the power-normal transformation. Furthermore, We propose some ensemble method, namely rule ensemble method via elastic net and shrinkage boosting trees.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,100,000	630,000	3,730,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：樹木構造接近法, がん臨床試験, アンサンブル学習法, 多分岐型樹木構造接近法

1. 研究開始当初の背景

近年、医学・生物学分野では、EBM(Evidence Based Medicine)の名のもとに、医療行為に対する根拠が必要になっている。また、医薬品開発においても、薬事法改正などにより、市販後の製造者責任が問われるようになってきている。これらの科学的根拠を探るための重要なツールが統計科学である。これらの

分野と統計科学の接点を考えるとき、これまでの「集団則」での評価ではなく「個体則」の視点が求められてきている。実際に、The 42nd Drug Information Association (DIA) Annual Meeting(フィラデルフィア)では、個の医療に対する重要性がテーマの一つとしてとりあげられており、そのなかで、米国FDAが求める医学統計学の進むべき道とし

て、「今後の生物統計家の役割は、定量科学者であるべきだ」と指摘されている。ここでは、今後の生物統計学は、治療効果の評価だけでなく、その治療がどのような背景をもつ患者に対して有効（および安全）なのかを示すこと、すなわち、適応患者像(responder)の探索が必要であることが述べられている。すなわち、疾患に対する治療を探索(疾患 対治療)するのではなく、罹患した患者の背景に基づいて、最適な治療法を探索する「患者 対治療」の探索が求められてきている。

適応患者像を探索するための有用な方法のひとつに樹木構造接近法がある。このとき、想定する応用場面として、癌臨床研究への応用に焦点を当てる。その理由は、抗癌剤に関する研究では、抗癌剤に対する最適レジメンを探索することが重要である。他方、背景要因の違いなどによって、患者に重篤な副作用をもたらすだけで効果が殆ど認められないこともある。そのため、「If~Then」ルールによって最適なレジメンを示唆することができる樹木構造接近法は有用であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、樹木構造接近法を研究した。その目的を下記に示す：

- (1) 樹木構造接近法の結果を診断するためのグラフィクスを提案することで、結果の解釈を支援する。
- (2) 予後が良好・不良な患者のプロフィールを提示するための方法を提案する。
- (3) 癌臨床試験において、後続の臨床試験をデザインするための示唆を与えるような生存時間樹木構造接近法の提案。
- (4) アンサンブル学習法によるデータ解析の実践。

3. 研究の方法

2007年には、多分岐型樹木構造接近法の開発を行っている。ここでは、多標本一般化順位統計量の方法を開発している。さらに、既存のアンサンブル学習法の用途開発を行っている。

2008年には、臨床試験デザインに繋がることを意図した多分岐型樹木構造接近法として、ベキ正規分布に基づく多分岐型樹木構造接近法を提案し、適応患者像を抽出するための統計的方法として、データ・ピーリング法をとり上げている。

2009年には、アンサンブル学習法に研究の焦点を移し、とくにルール・アンサンブル法の研究を行っている。また、既存のBoosting樹木の方法に対する縮小推定の方法を研究している。

2010年には、生存時間研究におけるアンサンブル学習法の研究、およびルール・アンサ

ンプル法に対する縮小推定の性能評価を行っている。

4. 研究成果

本研究では、以下の方法を提案している。いずれの方法も査読付き論文として公表されている。

- ・多標本順位統計量に基づく多分岐型樹木構造接近法
- ・ベキ正規分布に基づく多分岐型樹木構造接近法
- ・lasso型罰則を伴う2値応答型確率勾配Boosting法
- ・elastic net 罰則を伴うルール・アンサンブル法

また、樹木構造接近法およびアンサンブル学習法の応用に関しても積極的に行った。ここでは、癌臨床データだけでなく、アンケート調査分析、あるいは緩和ケアといった問題についても応用した。

さらに、癌臨床試験の統計解析責任者として、多くの学会発表および論文公表に参加することで、本研究の動機に繋がる結果を残した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計14件)

- ① 下川敏雄・辻光宏・後藤昌司(2011).Elastic Net 罰則によるルールアンサンブル法とその応用, 応用統計学, 40(1), 19-40(査読有).
- ② 下川敏雄・小林美佐世・寺野真明・後藤昌司(2011). 身体の背面形状の分類に対する非階層型関数クラスター解析の応用. 感性工学, 10(2), 116-122(査読有).
- ③ Tsuji, M., Shimokawa, T. and Okada, A. (2010) Three-way scaling and clustering approach to musical structural analysis, Data Analysis, and Knowledge Organization, 3, 767-774 (査読有).
- ④ 武藤由香里・石田光男・下川敏雄・池口仁・御園生拓・北村眞一(2010).河川景観の快適性に関する主観評価と行動指標による評価の比較, 景観・デザイン論文集, 8, 11-20(査読有).
- ⑤ 下川敏雄・大山勲・風間ふたば・西山志保・北村眞一(2010)2 値応答に対する縮小推

- 定型多重加法型回帰樹木の開発:水道水満足度への応用, 感性工学, 9(4), 653-661(査読有).
- ⑥ 下川敏雄・後藤昌司(2010). ベキ正規分布に基づく ROC 曲線の構成とその評価. 計算機統計学, 23(1), 1-23(査読有).
- ⑦ Y. Takeuchi, N. Uedo, R. Ishihara, H. Iishi, T. Kizu, T. Inoue, R. Chatani, N. Hanaoka, T. Taniguchi, N. Kawada, T. Shimokawa and K. Higashino(2010). Autofluorescence imaging with a transparent hood for detection of colorectal neoplasms: a prospective randomized trial, *Gastrointestinal Endoscopy*, 72(5), 1006-1013(査読有).
- ⑧ 下川敏雄・武藤由香里・御園生拓・北村眞一(2009).アンサンブル学習法の河川景観満足度調査データ解析への応用, 景観・デザイン論文集, 6, 41-50(査読有).
- ⑨ 下川敏雄・後藤昌司(2009).データ適応型分布に基づく多分岐型樹木構造接近法.計算機統計学,22,3-21(査読有).
- ⑩ Takeuchi, Y., Uedo, N., Ishihara, R., Iishi, H., Kizu, T., Inoue, T., Chatani, R., Hanaoka, N., Taniguchi, T., Kawada, N., Higashino K., Shimokawa, T and Tatsuta, M.(2009)Efficacy of an Endo-Knife with a Water-Jet Function (Flushknife) for Endoscopic Submucosal Dissection of Superficial Colorectal Neoplasms, *American Journal of Gastroenterology*,105, 314-322(査読有).
- ⑪ 木村豊・町田浩久・藤谷和正・山本守敏・谷口博一・矢野浩司・下川敏雄・瀧内比呂也・辻仲利政・古河 洋(2009). 腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の Feasibility 試験 (OGSG0401), 癌と化学療法, 37(1), 151-155(査読有).
- ⑫ Takiuchi, H., Goto, M., Imamura, H., Furukawa, H., Imano, H., Imamoto, H., Kimura, Y., Ishida, H., Fujitani, K., Narahara, H., and Shimokawa, T (2008). Multi-Center Phase II Study for Combination Therapy with Paclitaxel/Doxifluridine to Treat Advanced/Recurrent Gastric Cancer Showing Resistance to S-1 (OGSG 0302), *Japanese Journal of Clinical Oncology*.176-81(査読有).
- ⑬ 衛藤俊寿・下川敏雄・後藤昌司.(2007). 生存時間研究における多分岐型樹木構造接近法. 行動計量学, 34(1), 1-20(査読有).
- ⑭ Imamura, H., Furukawa, H. Iijima, S., Sugihara, S., Tsujinaka, T. Tsukuma, H. and Shimokawa, T.(2007). Multicenter phase II study of 2 weeks administration with TS-1 followed by 1 week rest against metastatic gastric cancer, *Hepatogastroenterology*. 54(79), 2167-2171(査読有).

[学会発表] (計 35 件)

1. T. Kishimoto, H. Imamura, R. Kawabata, C. Fujii, H. Furukawa, Y. Kurokawa, T. Shimokawa, N. Uedo, K. Fujitani, S. Iijima, H. Takiuchi and M. Imano : Moderate neutropenia during chemotherapy may predict a more favorable prognosis in advanced gastric cancer, 2011.4.20-23, Seoul, Korea.
2. Y. Kimura, T. Tsujinaka, K. Fujitani, J. Fujita, I. Miyashiro, H. Imamura, K. Kobayashi, Y. Kurokawa, T. Shimokawa, H. Furukawa : A randomized controlled phase III trial

- to evaluate the effect of preoperative enteral immunonutrition on the surgical site infection after total gastrectomy (OGSG0507) Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology, 2011.1.20-21, San Francisco, USA.
3. Y. Kurokawa, H. Imamura, K. Inoue, Y. Kimura, K. Fujitani, Y. Miyake, J. Matsuyama, M. Tatsumi, T. Shimokawa, and H. Furukawa : A Randomized Controlled Trial of Antimicrobial Prophylaxis Infusion after Gastric Cancer Surgery (OGSG0501), ESMO Congress, 2010.10.8-12, Milan, Italy.
 4. 下川敏雄・辻 光宏・田中成典(2010).ルールアンサンブル法におけるグラフィカル表現法：緩和ケアデータへの応用，第 26 回 ファジィシステムシンポジウム，2010. 9.13-15，広島大学，広島.
 5. 下川敏雄・後藤昌司：生存時間研究におけるランダムフォレスト法とその評価，2010 年度 統計関連連合大会，2010.9.5-8，早稲田大学，東京
 6. Tsuji, M., Horinouchi, K., Shimokawa, T. : Development of the spatiotemporal presentational RIA application to GIS and statistical graphics, 34th Annual Conference of the German Classification Society, 2010, 7, 21-23, Karlsruhe, Germany.
 7. 下川敏雄・後藤昌司：拡張型ルールアンサンブル法とその診断，日本計算機統計学会 第 24 回大会，2010.5-14-15，統計数理研究所，東京.
 8. 飯島正平・今村博司・木村豊・井上健太郎・藤谷和正・松山仁・辰巳満俊・下川敏雄・黒川幸典・古河洋：胃がんに対する幽門側胃切除の予防抗菌薬投与の必要性に関する第 III 相試験，第 110 回 日本外科学会，2010.4.8-10，名古屋国際会議場，名古屋.
 9. Y. F. Peng, M. Imano, H. Imamoto, S. Tamura, K. Kobayashi, T. Shimokawa, Y. Kurokawa, H. Takiuchi, T. Tsujinaka, H. Furukawa(2010),Phase II study of docetaxel and cisplatin and fluorouracil for metastatic esophageal cancer, 2010 Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology, 2010, 1. 22-24, Orando, USA.
 10. T. Kishimoto, H. Imamura, Y. Kimura, T. Tsujinaka, M. Imano, Y. Tokunaga, M. Matsuoka, T. Shimokawa, Y. Kurokawa, H. Furukawa.(2010). PPhase I study of S-1, cisplatin, and paclitaxel in patients with advanced gastric cancer, 2010 Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology, 2010, 1. 22-24, Orando, USA.
 11. K. Inoue, H. Imamura, Y. Kimura, K. Fujitani, Y. Miyake, J. Matuyama, M. Tatsumi, T. Shimokawa, Y. Kurokawa, H. Furukawa : A randomized phase III trial to determine the efficacy of postoperative antimicrobial prophylaxis in gastric cancer surgery (OGSG0501). 2009 ASCO Annual Meeting, 2009.5.29-6.2, Orland, USA.
 12. 木村豊・町田浩久・藤谷和正・山本守敏・谷口博一・矢野浩司・下川敏雄・瀧内比呂也・辻仲利政・古河 洋：腹膜転移を伴う進行・再発胃癌における

- S-1+Paclitaxel 療法の臨床第 II 相試験 (OGSG0401). 第 47 回 日本癌治療学会 学術集会, 2009.10.22-24, パシフィコ横浜, 神奈川.
13. Yoshida, M., Sato, T., Takiuchi, H., Gotoh, M., Iijima, S., Nakae, S., Shimokawa, T., Kurokawa, Y., Hotta, A. and Furukawa, H. : Phase II study of weekly paclitaxel as third-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer : OGSG0602, ESMO2009, 2009.9.21-24, Berlin, Germany.
 14. Tsuji, M., Konsha, S. and Shimokawa, T. : A presentational approach to clustering the regional structural analysis with time, CLADAG2009, 2009.9.9-11, Catania, Italy.
 15. 下川敏雄・後藤昌司 : 臨床検査値の評価における Bayes 流接近法. 統計関連連合大会 2009, 2009. 9.6-9, 同志社大学, 京都.
 16. 下川敏雄・大山 勲・風間ふたば・西山志保・北村眞一 : 2 値応答によるアンケート調査分析に対するアンサンブル学習法の開発. 土木学会全国大会 第 64 回 年次学術講演会, 2009.9.2-4, 福岡大学, 福岡.
 17. 下川敏雄・後藤昌司 : 臨床検査値の評価におけるグラフィカル接近法. 日本行動計量学会 第 37 回大会, 2009.8.4-7, 大分大学.
 18. 下川敏雄・辻 光宏・田中成典 : 分類型ルール・アンサンブル学習法における動的診断グラフィクスの開発とその応用. 安全工学シンポジウム 2009, 2009.7.9-10, 機械振興会館, 東京.
 19. Y, Kimura, H, Imamura, K, Inoue, K, Fujitani, Y, Miyake, J, Matsuyama, M, Tatsumi, T. Shimokawa, Y, Kurokawa, H, Furukawa. : Phase III Trail of perioperative alone compared with perioperative plus postoperative antimicrobial prophylaxis in gastric cancer surgery (OGSG0501), IGCC2009, 2009.6.10-13, Krakow, Poland.
 20. 瀧内比呂也・藤谷和正・上堂文也・今村博司・今野元博・飯島正平・木村豊・黒川幸典・下川敏雄・後藤昌弘・杉本直俊・井上健太郎・辻仲利政・古河洋 : 進行・再発胃癌に対する S-1+CPT-11 療法と S-1+TXL 療法とのランダム化比較第 II 相試験 (OGSG0402), 第 7 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2009.3.20-21, 名古屋国際会議場, 愛知.
 21. Tsuji, M., Shimokawa, T. and Okada, A. : A three-way scaling and clustering approach to musical structural analysis, 11th IFCS International Conference 2009, 2009.3.13-18, Dresden, Germany.
 22. Fujitani, K., Takiuchi, H., Sugimoto, N., Imamura, H. Iijima, S. Imano, M. Kimura, Y., Shimokawa, T., Kurokawa, Y., Tsujinaka, T. Furukawa, H. : A randomized phase II trial of S1 plus irinotecan versus S1 plus paclitaxel in advanced gastric cancer as a first-line treatment (OGSG0402), 2009 Gastrical Cancers Symposium, American Society of Clinical Oncology, 2009.1.15-17, San Francisco, USA.
 23. 下川敏雄・武藤由香里・御園生 拓・北村眞一 : アンサンブル学習法による河川満足度調査データの評価. 土木学会 第

- 4 回 景観・デザイン研究発表会, 2008.12.12-14, 熊本大学, 熊本..
24. 武藤由香里・北村 眞一・永井正則・御園生 拓・下川敏雄(2008).河川景観の快適性に関する研究, 土木学会全国大会 第 63 回年次学術講演会, 2008.9.10-12, 東北大学, 宮城.
25. 下川敏雄・後藤昌: データピーリング接近法とその応用. 日本計算機統計学会 第 22 回大会, 2008.5.22-23, 秋田市文化会館, 秋田.
26. 後藤昌弘・瀧内比呂也・佐藤太郎・上田眞也・村田幸平・井出義人・松岡正樹・加藤健志・木村文彦・石田秀之・岩本慈能・田村孝雄・福永睦・下川敏雄・古河洋: 化学療法既治療の治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する L-OHP+5FU/l-LV(mFOLFOX6)療法の第 II 相臨床試験(OGSG 0505), 第 6 回日本臨床腫瘍学会, 2008.3.20-21, 福岡国際会議場, 福岡.
27. 今村博司・瀧内 比呂也・石田 秀之・飯島 正平・岸本 朋乃・宮崎 安弘・下川 敏雄・古河 洋: TS-1 単独、TS-1/CDDP 併用療法に抵抗性の進行再発胃癌に対する二次治療の無作為化第 II 相試験 (OGSG 0701), 第 80 回日本胃癌学会総会, 2008.2.27-29, パシフィコ横浜, 神奈川.
28. 下川敏雄・藤崎恒晏・松原義弘・後藤昌司: シミュレーションの統計的観点. 日本計算機統計学会 第 21 回大会, 2007.5.30-31, 倉敷市芸文館, 岡山
29. Shimokawa, T. and Goto, M.(2007). Data-adaptive ROC curve based on power-normal distribution, Contributed paper of the 56th of The International Statistical Institute, 2007.8.22-29, Lisbon, Portugal
30. Imano, M., Peng, Y-F., Imamoto, H., Shiozaki, H., Kobayashi, K. Aoki, T., Furukawa,H. Tujinaka, T. Takiuchi, H., Uedo, F., Imamura, H., Iijima, S., Shimokawa,T., Taguchi, T. : Phase I/II study of weekly taxol plus irinotecan for patients with advanced or recurrent gastric cancer (OGSG0104), 7th International Gastric Cancer Congress. 2007.8.5-12, Sao Paulo, Brazil.
31. Kishimoto, T., Imamura, H., Iijima, S. Tsujinaka, T. Tukuma, H., Shimokawa, T. and Furukawa, H. : Multicenter phase II study of antimicrobial prophylaxis in low-risk patients undergoing disital gastrectomy for gastric cancer, 7th International Gastric Cancer Congress, 2007.8.5-12, Sao Paulo, Brazil.
32. 下川敏雄・後藤昌司: データ適応型統計的グラフィクスとその応用. 2007 年度 統計関連学会連合大会, 2007.9.6-9, 神戸大学, 兵庫.
33. 下川敏雄・後藤昌司: データ適応型分布に基づく多分岐樹木構造接近法. 日本行動計量学会 第 35 回大会, 2007.9.2-5, 同志社大学, 京都.
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 下川 敏雄 (SHIMOKAWA TOSHIO)
 山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授
 研究者番号: 00402090
 (2) 研究分担者
 なし
 (3) 連携研究者
 なし