

表紙

第7次全国肺癌登録調査データを用いたネットワーク理論・グラフ理論を用いたリンパ流路の可視化に関する観察研究

研究責任者:

国立がん研究センター中央病院呼吸器外科 医員 吉田幸弘

国立がん研究センター中央病院呼吸器外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511

FAX:03-3542-3815

E-mail:yukiyosh@ncc.go.jp

0. 研究の概要、目次

原発性肺癌手術症例におけるリンパ節部位ごとの転移情報(あり・なし)をネットワーク理論・グラフ理論を用いて解析する。原発性肺癌における複雑なリンパ流路をデータマイニングの手法を用いて可視化する。本研究では第7次全国肺癌登録調査データ(2010年初診外科症例)を用いて解析を行う

1. 研究の名称

ネットワーク理論・グラフ理論を用いたリンパ流路の可視化に関する観察研究

2. 研究の実施体制

(研究責任者)

国立がん研究センター中央病院呼吸器外科 医員 吉田幸弘

(研究者)

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科医員 四倉正也

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科医長 中川加寿夫

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科科長 渡辺俊一

(解析担当者)

岡山大学環境生命科学研究科 佐伯望

肺癌登録合同委員会

第7次事業WG委員

委員長 岡見 次郎

委員 伊藤 宏之

委員 大塚 崇

委員 豊岡 伸一

委員 森 毅

肺癌登録合同委員会委員

委員長 伊達 洋至

委員(外科) 新谷 康

委員(外科) 浅村 尚生

委員(解析) 宮岡 悦良

委員(外科) 中西 良一

委員(外科) 門倉 光隆
委員(外科) 遠藤 俊輔
委員(外科) 千田 雅之
事務局長 吉野 一郎

3. 研究の目的及び背景

(1) 目的

原発性肺癌における複雑なリンパ流路をデータマイニングの手法を用いて可視化する。本研究では第7次全国肺癌登録調査データ(2010年初診外科症例)を用いて解析を行う。

(2) 背景

原発性肺癌に対する標準治療は、「肺葉切除+肺内・肺門・縦隔の各リンパ節郭清」である。肺内リンパ節と肺門リンパ節は切除肺葉に付着する形で肺葉と同時に切除されるが、縦隔リンパ節は切除肺葉とは別個に切除される。切除すべき縦隔リンパ節の範囲として、海外(欧米)のガイドラインでは、腫瘍が存在する肺葉によらず一律に上縦隔から下縦隔までの広範囲な郭清(系統的リンパ節郭清)が標準とされている[1, 2]。このため、前述のとおり、臨床病期 I/II 期の標準治療は「肺葉切除+系統的リンパ節郭清」と表現できる。

一方、1990年代以降、本邦からリンパ節転移形式に関する後ろ向き研究が行われ、腫瘍が存在する肺葉毎に転移し易い縦隔リンパ節と転移が稀な縦隔リンパ節が存在することが明らかとなった[3-5]。以来、転移が稀な領域の縦隔リンパ節郭清を省略する郭清(選択的リンパ節郭清)の概念が日常診療にも導入されつつある。原発性肺癌における複雑なリンパ流路を原発巣の部位や病理組織型毎に明らかにすることで、リンパ節郭清の範囲をより最適化することができる。ネットワーク理論・グラフ理論はモノとモノとの関係を研究する学際分野であり、通信、SNS、代謝ネットワークの研究に用いられている。この理論を原発性肺癌のリンパ節転移解析に用いることでより詳細な解析が可能となることが期待される。

日本肺癌学会、日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本胸部外科学会は協同して肺癌登録合同委員会を設置し、日本での肺癌の発生や予後にかかわる因子を明らかにし、肺癌の予防、診断、治療の向上に寄与することを目的として日本での肺癌症例の登録、解析を行なっている。肺癌登録第7次事業(2010年初診外科症例の登録事業)は全国296施設より19,873件が登録された。本研究では第7次全国肺癌登録調査データ(2010年初診外科症例)を用いて解析を行う

4. 研究対象者の選定方針

(1) 選択基準

- イ) 第7次全国肺癌登録調査に登録されている2010年度手術症例

(2)除外基準

番号	項目		
4	既往歴	除外症例	“肺癌治療歴(“同一病変に対する治療歴は除く”=“あり”)を除外
		解析対象	上記以外を解析に含める
7	肺癌占拠部位	解析対象	「右上葉」・「右中葉」・「右下葉(S6)」・「右下葉(底区域)」・「左上葉(上大区域)」・「左上葉(舌区域)」・「左下葉(S6)」・「左下葉(底区域)」
		除外症例	上記以外を除外
11	肺癌に対する術前療法	解析対象	「施行せず」を選択
		除外症例	上記以外を除外
12	手術術式	解析対象	「肺全摘術」・「二葉切除術」・「肺葉切除術」のいずれか
		除外症例	上記以外を除外
13	リンパ節廓清度	解析対象	「ND2a-2」・「ND2b」・「ND3」のいずれか
		除外症例	上記以外を除外
16	同時多発肺癌の切除	解析対象	「なし」を選択
		除外症例	上記以外を除外
20	切除術の根治性	解析対象	「R0(遺残なし)」・「R1(顕微鏡的遺残)のいずれか
		除外症例	上記以外を除外

(各選択基準の設定理由)

(4)肺癌の治療歴がないこと

前治療によりリンパ流路が影響を受けている可能性があるため

(7)病変が分類可能な部位に存在すること

解析を単純化するため

(11)術前治療が行われていないこと

前治療によりリンパ流路が影響を受けている可能性があるため

(12)解剖学的切除が行われていること

部分切除等ではリンパ節転移の正確な評価ができていないため

(13)系統的リンパ節廓清が施行されていること

選択的リンパ節廓清等ではリンパ節転移の正確な評価ができていないため

(16)単発性病変であること

多発病変ではリンパ流路に影響する主たる病変部位を特定することが困難となり得るため

(20)肉眼的完全切除が施行されていること

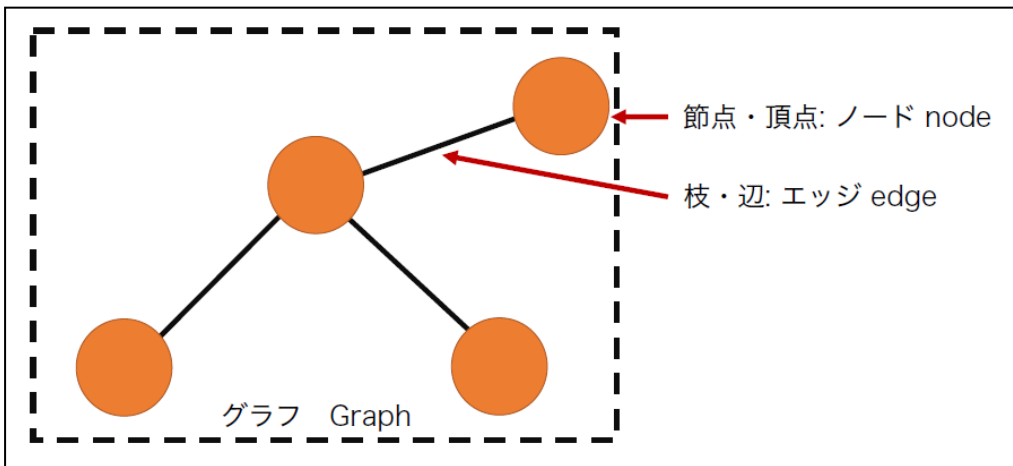
不完全切除ではリンパ節転移の正確な評価ができていないため

5. 研究の期間及び方法

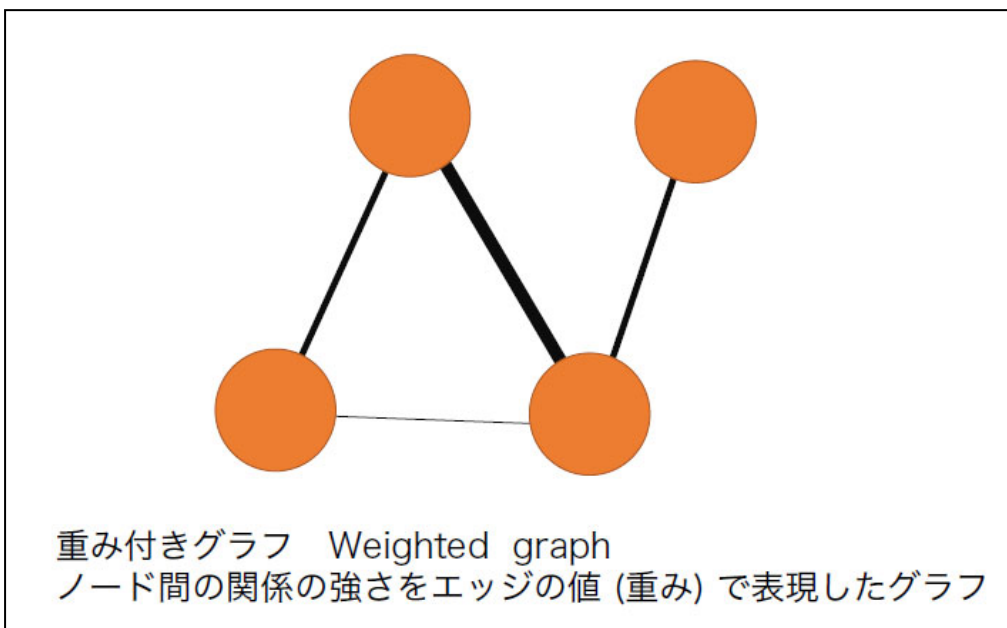
肺癌登録合同委員会より第7次全国肺癌登録調査に登録されている2010年度手術症例のデータ提供をいただく。共同研究機関内のデータ提供は、個人情報を含まない匿名化されたファイルを用いて電子的配信にて行う。

方法:

ネットワーク理論・グラフ理論はモノとモノとの関係を研究する学際分野であり、通信、SNS、代謝ネットワークの研究に用いられている。グラフ理論においては「点と線の関係を表したものを」をグラフと呼ぶ。

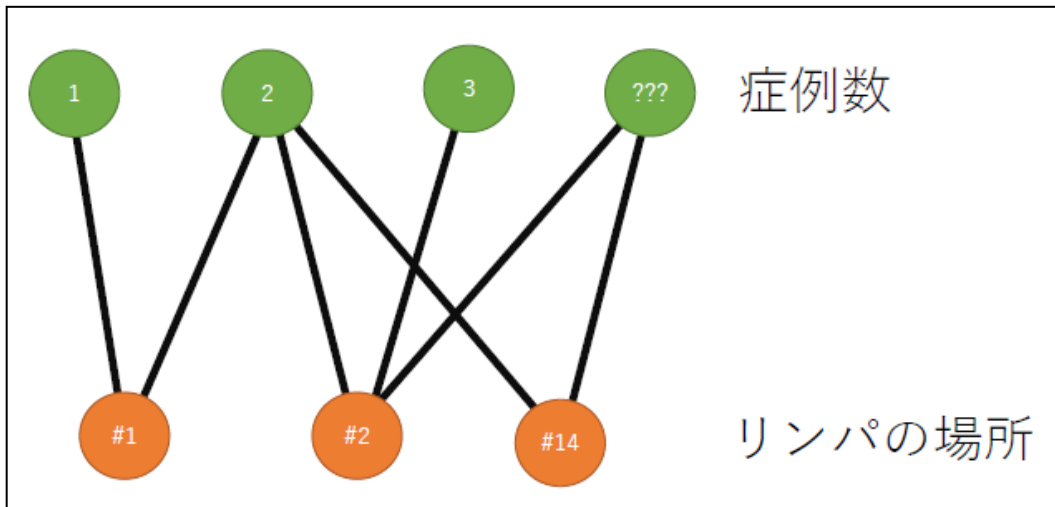


リンパ節部位(ノード)間の関係の強さをエッジの値(重み)で表現することが可能である(重み付きグラフ)。すなわち、転移リンパ節同士のつながりを可視化することが可能となる。



本研究では、リンパ節部位ごとの転移情報を用いて下表のような二部グラフを作成する。下段のオレンジ色の丸は#1から#14までのリンパ節部位を、上段の緑色の丸はリンパ節転移を認めた症例数を表している。二部グラフから重み付

けグラフを作成する。また腫瘍の占拠部位および組織分類によってリンパ流路に違いがみられるかを検討する。



(1) 研究の期間

研究許可日から 2029 年 3 月 31 日までとする。

(2) 研究のデザイン

後ろ向きケースコントロール研究

(3) 研究のアウトライン

1. 肺癌登録合同委員会より匿名化したデータの提供をいただく
2. 病理情報(項目番号 17:リンパ節廓清(サンプリング))からリンパ節部位ごとの転移情報(あり・なし)を整理する
3. リンパ節転移形式をデータマイニングの手法を用いて可視化する
4. 腫瘍の占拠部位および組織分類によってリンパ節転移形式に違いがみられるかを検討する

(4) 予定する研究対象者数

第7次全国肺癌登録調査に登録されている2010年度手術症例は、全国296施設より登録された19,873件となる。
うち、適格条件を満たす症例は5,000例程度を見込んでいる。

(5) 研究の対象とする医薬品・医療機器、治療法等の情報や使用方法など

該当しない

(6) 観察及び検査項目

第7次全国肺癌登録調査に登録されている以下の項目を解析に使用する。

【調査項目】

番号	項目
----	----

1	性別
2	生年月
3	手術年月
4	既往歴
5	(治療前)腫瘍最大径
6	Consolidation サイズ(肺野条件での Consolidation サイズ)
7	肺癌占拠部位
8	cT 因子
9	cN 因子
10	cM 因子
11	肺癌に対する術前療法
12	手術術式
13	リンパ節廓清度
14	組織分類
15	pT 因子
16	同時多発肺癌の切除
17	リンパ節廓清(サンプリング)
18	pN 因子
19	pM 因子
20	切除術の根治性

- 「“手術年月”-“生年月”」にて“年齢”を算出
- “組織分類”は「腺癌」・「扁平上皮癌」・「その他」に分類

(7) 評価項目及び評価方法

1. リンパ節部位間の関係の強さを評価する: 評価方法はエッジの値(重み)で表現し、重み付きグラフを用いて可視化する。
2. 腫瘍の占拠部位および組織分類によってリンパ流路に違いがみられるかを評価する: 可視化した図をベースに類似性の検定(Mantel test)などを行い評価する。

(8) 統計解析方法

リンパ節部位ごとの転移情報(あり・なし)を用いて二部グラフから重み付けグラフを作成する。腫瘍の占拠部位および組織分類によってリンパ流路に違いがみられるかは、可視化した図をベースに類似性の検定(Mantel test)を行う。また探索的な解析を合わせて実施する。

(9) 研究実施に伴う遺伝カウンセリングの必要性和有無

必要性なし

6. インフォームド・コンセント

第7次全国肺癌登録調査は大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて承認を受けている(承認番号:15321、承認日:2015年1月12日)

(添付資料1:全国肺癌登録調査_2010年肺癌手術症例に対する登録研究_研究計画書.pdf)

(添付資料2:審査結果通知書_2010年肺癌手術症例に対する登録研究.pdf)

本研究は第7次全国肺癌登録調査で収集されたデータを用いた侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、既に通院していない患者も含まれることから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第12の1(3)の同意取得が困難な場合に該当すると考える。そのため、指針第12の1(3)ア(ウ)及び(4)に基づき対応する。診療情報を提供する機関(肺癌登録合同委員会)及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与える。公開する事項は当該研究の意義、目的、方法、研究機関名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報を含む。

7. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む。)

(1) 匿名化の方法及び安全管理措置

研究対象者には研究用番号を付し匿名化を行う。研究用番号と個人識別情報(氏名、カルテ番号)を結ぶ対応表は、各機関の研究責任者が管理し、匿名化した状態のデータのみを収集する。研究責任者は外部とは独立したパーソナルコンピュータでデータを管理し、研究責任者しか知らないパスワードを設定し、コンピュータをセキュリティーの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じる。また、対応表は外部には提供することはない。また、研究結果の報告、発表に関しては個人を特定される形では公表しない。

(2) 試料・情報の提供に関する記録の作成及び保存

本研究計画における試料・情報の提供に関する記録の作成方法は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の第8(1)の5に従う。具体的には、記録事項(提供先・提供元の機関名及び研究責任者氏名、提供する試料・情報の項目、当該試料・情報取得の経緯)を本研究計画書に記載し、提供先機関で少なくとも研究終了後5年間研究計画書を保存することをもって当該記録に関する義務を果たすこととする(提供元機関の保存義務は提供先機関で代行する)。

8. 研究参加のリスク・ベネフィット

(1) 研究対象者に生じる負担と予想されるリスク、それらを最小化する方法

本研究は患者の臨床情報を後方視的に解析するものであり、患者の負担、リスクはない。

(2) 予想される利益と負担・リスクを踏まえた総合評価

本研究はすでに手術を受けた患者を対象にしており、本研究により患者が利益を得ることはない。しかし、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

9. 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法

本研究に関する試料及び情報等は各機関の定める手順書に従って保管する。各機関における本研究に関する試料・情報等の保管期限は研究終了報告書提出日から5年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本研究に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

各研究機関の研究責任者は、当該機関の定めるところに従い、自施設の研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。ただし、研究を中止または終了した場合は、各研究機関の研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合も同様に、速やかに報告を行う。

- ・研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えようと考えられるものを得た場合
- ・研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

11. 研究に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は国立がん研究センター中央病院呼吸器外科の有する研究費を用いて行う。研究者の利益相反は各施設で管理する。

12. 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた結果は、日本肺癌学会、日本呼吸器外科学会、世界肺癌学会等で発表し、専門学術誌で論文として公表する予定である。

13. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。相談は原則として電話又は電子メールで行うこととし、研究責任者が責任をもって対応する。

(相談窓口)

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511 (内線 7079)

メールアドレス:yukiyosh@ncc.go.jp

研究責任者:吉田幸弘

14. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究参加に伴い、研究対象者に経済的負担は発生しない。また、謝礼も支払われない。

15. 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴わない研究であり、重篤な有害事象の発生は想定されない。

16. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は研究対象者に対する侵襲を伴わない研究であり、健康被害の発生は想定されない。

17. 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い

本研究の実施に伴い、研究対象者等の健康や生命に関する重要な知見が得られる可能性はない。

18. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

本研究では外部組織に委託する業務はない。

19. 本研究において取得した試料及び情報の将来的な二次利用

本研究で収集した試料・情報は、本研究の研究目的と相当の関連性のある別研究に将来的に利用する可能性又は他機関に提供される可能性がある。実際に二次利用する研究を行う時には、倫理審査委員会に申請して適正な手続を踏んで行う。

20. 参考文献リスト

1. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(5):787-92.
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e278S-313S.
3. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

1998;116(6):949-53.

4. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1102-11.
5. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(2):106-9.