

# DeepSurv を用いた癌患者の深層生存分析

2026年2月16日

情報数理工学プログラム

学籍番号 2110604

宮尾 優太郎

指導教員 植野 真臣

# 令和7年度 情報数理工学プログラム卒業論文概要

令和3年度 入学	学籍番号 2110604
指導教員 植野 真臣	氏名 宮尾 優太郎
題目 DeepSurv を用いた癌患者の深層生存分析	

## 概要

医療費の高騰が社会問題となっている近年において、癌治療薬の使用量削減は急務となっている。京都大学の和田名誉教授は、食事管理によって癌細胞の腫瘍微小環境をアルカリ化するアルカリ化療法を提案し、臨床実験を行っている。アルカリ化療法によって、癌細胞が非活性化し、治療薬の使用量を削減できることが期待される。

そうした取り組みの一環として、生存分析における古典的な回帰モデルであるCox比例ハザードモデルを用いてアルカリ化療法の効果の検証が行われた。しかし、Cox比例ハザードモデルでは特徴量間の複雑な関係まで捉えることができず、患者特徴量を用いた生存予測に課題が残る。近年研究が進んでいる深層生存分析モデルは、特徴量間の複雑な関係性を捉えることができ、様々な特性を持つデータに対して最適化できる。そこで、本研究では、深層生存分析モデルDeepSurvを用いて患者の治療記録を分析することで、特徴量間のより複雑な関係まで捉えた分析を行う。また、特徴量として、術後再発やEGFR/ALK遺伝子変異の有無も用いることで、より精度の高い生存予測を行うことを目指す。

患者の治療記録を用いてDeepSurvを学習させたところ、コンコーダンス指数の値はCox比例ハザードモデルを下回った。また、Cox比例ハザードモデルの係数分析では、全癌種データセットにおいて尿のアルカリ化が患者の死亡リスクを下げる事が示され、術後再発やEGFR/ALK遺伝子変異の有無が患者の生存期間に大きな影響を及ぼすことも確認できた。

# 1 まえがき

近年、医療費の高騰が社会問題となっており、特に癌の治療薬は非常に高価である。高価な治療薬の投与量を削減することができれば、医療費の削減に大きく貢献できると考えられる。

癌細胞の周囲の環境は、腫瘍微小環境 (Tumor microenvironment, TME) と呼ばれ、癌の TME は酸性に傾くことが知られており、TME が酸性に傾くと癌細胞が活性化し、薬剤への耐性を高めるとされる [1]。

京都大学大学院医学研究科和田教授 (現：京都大学名誉教授・からすま和田クリニック院長) は、主に食事管理によって TME をアルカリ化するアルカリ化療法を提案し、臨床実験を行なっている。アルカリ化療法は TME をアルカリ化することで癌細胞を弱体化し、薬剤への耐性を低下させることを目的としている。

加地ら [2] は、生存分析の古典的な手法である Cox 比例ハザードモデル [3, 4] を用いてからすま和田クリニックにて通院治療を行った 1110 人の患者を対象に分析を行い、アルカリ化療法の効果を示した。

しかし、Cox 比例ハザードモデルは特徴量の線形和を用いて死亡リスクを推定するモデルであり、特徴量間の複雑な関係性を捉えられていない可能性がある。また、加地らの研究では、患者の予後に大きな影響があるとされる術後再発や EGFR/ALK 遺伝子変異の有無を考慮できていないという課題がある。

そこで、本研究では、深層生存分析モデル DeepSurv [5] を用いて臨床データを分析することを提案する。これにより、特徴量間のより複雑な関係まで捉えた分析を行うことを目指す。また、特徴量として、術後再発や EGFR/ALK 遺伝子変異の有無も用いることで、より精度の高い生存予測を行うことを期待する。

臨床データを用いた分析では、DeepSurv のコンコーダンス指数の値は Cox 比例ハザードモデルを下回った。原因として、特徴量間に複雑な関係性が存在しない可能性や、データセットが小規模であるため深層学習モデルに適さなかった可能性が考えられる。Cox 比例ハザードモデルの係数分析では、全癌種データセットにおいて尿がアルカリ化すると患者の死亡リスクが下がることが確認できたが、非小細胞肺癌データセットでは尿のアルカリ化と患者の死亡リスクとの間に明確な関係は確認できなかった。

今後の課題として、深層学習モデルの各特徴量の予測に対する寄与を測ることができると手法を深層生存分析モデルに適用することで、アルカリ化療法の効果を示すことを目指す。

## 2 生存分析

生存分析 (survival analysis) とは、統計的手法や回帰モデルを用いて患者の生存期間を予測する分野である。

患者の生存期間を表す確率変数を  $T$  とし、その確率密度関数を  $f(t)$ 、累積分布関数を  $F(t) = \int_0^t f(\tau) d\tau = P(T \leq t)$  とするとき、生存関数 (survival function)  $S(t)$  は  $S(t) = 1 - F(t) = P(t < T)$  で定義される。生存関数  $S(t)$  は、患者が時刻  $t$  まで生存する確率を表す。

また、ハザード関数 (hazard function)  $\lambda(t)$  は

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{S'(t)}{S(t)} \quad (1)$$

で定義される。ハザード関数の代わりに、累積ハザード関数  $\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(\tau) d\tau$  を用いることもある。最初に  $N$  人の患者がいたとし、さらに  $\Delta t$  を微小な時間とすると

$$\lambda(t)\Delta t \approx \frac{N S(t) - N S(t + \Delta t)}{N S(t)} \quad (2)$$

であるから、 $\lambda(t)\Delta t$  は時刻  $t$  に生存していた患者が時刻  $t + \Delta t$  までに死亡する確率を表すと解釈できる。式 (1) を変形することで、ハザード関数から生存関数を求める式

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(\tau) d\tau\right) = e^{-\Lambda(t)} \quad (3)$$

を得る。生存分析では、ハザード関数や生存関数を予測することを主な目的とする。

## 3 Cox 比例ハザードモデルを用いた生存分析

加地ら [2] は、Cox 比例ハザードモデル [3, 4] を用いてアルカリ化療法の効果を検証した。

### 3.1 Cox 比例ハザードモデル

Cox 比例ハザードモデル (Cox proportional hazards model) [3, 4] は生存分析分野で古くから用いられてきたモデルであり、各患者のハザード関数が、ベースラインハザード関数に比例することを仮定するモデルである。患者の性別、年齢等の特徴量を

$\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_M)^T$  とするとき、Cox 比例ハザードモデルは患者のハザード関数を

$$\hat{\lambda}(t | \mathbf{X}) = \hat{\lambda}_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}) \quad (4)$$

としてモデル化する．このとき、 $\hat{\lambda}_0(t)$  はベースラインハザード関数であり、 $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_M)^T$  はモデルのパラメータである．Cox 比例ハザードモデルは、以下で定義される部分尤度  $L_{\text{cox}}(\boldsymbol{\beta})$  を最大化するようにパラメータ  $\boldsymbol{\beta}$  を学習する．

$$L_{\text{cox}}(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i:e_i=1} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}_i)}{\sum_{j:t_j \geq t_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}_j)} \quad (5)$$

ここで  $\mathbf{X}_i$  は患者  $i$  の特徴量、 $e_i \in \{0, 1\}$  は患者  $i$  が死亡したかどうかを表す二値変数、 $t_i$  は患者  $i$  が死亡したか右打ち切りされた時刻を指す変数である．対数部分尤度  $l_{\text{cox}}(\boldsymbol{\beta})$  は

$$l_{\text{cox}}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i:e_i=1} \left( \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}_i - \log \sum_{j:t_j \geq t_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}_j) \right) \quad (6)$$

であり、この対数部分尤度を最大化させるようなパラメータ  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  がニュートン法を用いて推定される．

Cox 比例ハザードモデルでは、推定された各係数  $\hat{\beta}_m$  に対して、 $\hat{\beta}_m = 0$  を帰無仮説とした検定が行われる．また、各係数  $\hat{\beta}_m$  に対して、 $\exp(\hat{\beta}_m)$  はハザード比と呼ばれ、ハザード比が 1 から離れた値であるほど、対応する特徴量  $X_m$  がモデルにより重要視されていることを示す．

## 3.2 分析結果

加地ら [2] は、2014 年 1 月から 2023 年 12 月までにからすま和田クリニックにて通院治療を行った 1110 人の患者を対象に、尿 pH、性別、初来院時年齢を特徴量として Cox 比例ハザードモデルを用いて生存分析を行った．全癌種 (n=1110) では、尿 pH の係数が有意となり、ハザード比は 0.68 を示した．これにより、尿がアルカリ化すると死亡リスクが下がることが示された．これは、アルカリ化療法の効果を示唆するものである．また、特定の癌種ごとの生存分析においては、膵臓癌 (n=127) 及び乳癌 (n=131) で尿 pH ハザード比がそれぞれ 0.55, 0.68 となり、同様にアルカリ化療法の効果が示唆された．一方で、非小細胞肺癌 (n=253) では尿 pH のハザード比は 0.95 となり、尿のアルカリ化による死亡リスクの低減は確認されなかった．

しかし、Cox 比例ハザードモデルでは患者の死亡リスクを特徴量の線形和を用いて計算しているため、特徴量間の複雑な関係性を捉えられない問題点がある。また、術後再発の有無や EGFR/ALK 遺伝子変異有無など患者の予後に大きな影響を持つ変数を考慮できていない問題がある。

## 4 DeepSurv を用いた生存分析

そこで本研究では、同クリニックにて通院治療を行った患者の臨床データを用いて深層生存分析モデル DeepSurv[5] を学習させ、評価を行った。これにより、Cox 比例ハザードモデルでは捉えられない特徴量間の複雑な関係を捉えることを期待する。さらに、術後再発や EGFR/ALK 遺伝子変異も特徴量として用いることで、予測精度の向上を図る。対象とする患者は 2014 年 1 月から 2025 年 1 月までに同クリニックにて通院治療を行った癌ステージ IV の患者とした。また、比較対象のモデルとして Cox 比例ハザードモデルも学習させた。

### 4.1 DeepSurv

DeepSurv[5] はハザード関数の比例係数の計算に多層パーセプトロンを用いることでより高い表現力を持たせた深層生存分析モデルである。DeepSurv では、ハザード関数は多層パーセプトロンを用いて以下のように計算される。

$$\hat{\lambda}(t | \mathbf{X}) = \hat{\lambda}_0(t) \exp(MLP(\mathbf{X}; \mathbf{w})) \quad (7)$$

ここで  $MLP$  は出力次元が 1 の多層パーセプトロンを表し、 $\mathbf{w}$  はその重みパラメータである。

DeepSurv は Cox 比例ハザードモデルと同様に、部分尤度を最大化するように学習するモデルであり、損失関数は以下のように定義される。

$$l(\mathbf{w}) = \sum_{i:e_i=1} \left( \log \sum_{j:t_j \geq t_i} \exp(MLP(\mathbf{X}_j; \mathbf{w})) - MLP(\mathbf{X}_i; \mathbf{w}) \right) + \alpha \|\mathbf{w}\|^2 \quad (8)$$

ここで、 $\alpha$  は L2 正則化の強さを定めるパラメータである。

## 4.2 コンコーダンス指数

本研究では、評価指標として次のコンコーダンス指数 (Concordance index, C-index) [6, 7] を用いる。生存分析モデルは、先に死亡した患者のリスクを後に死亡した患者のリスクより高く評価することが期待される。コンコーダンス指数は、データセットの全ての患者ペアに対してこの条件が満たされている割合を測る指標である。コンコーダンス指数は以下の式で定義される。

$$C = \frac{\sum_i \sum_{j:j \neq i} I(\hat{r}(\mathbf{X}_i) > \hat{r}(\mathbf{X}_j)) I(t_i < t_j) I(e_i = 1)}{\sum_i \sum_{j:j \neq i} I(t_i < t_j) I(e_i = 1)} \quad (9)$$

ここで、 $\hat{r}(\mathbf{X})$  はモデルにより推定された患者の死亡リスクで、Cox 比例ハザードモデルでは  $\hat{\beta}^T \mathbf{X}$ 、DeepSurv では  $MLP(\mathbf{X}; \hat{\mathbf{w}})$  で計算される。

## 4.3 分析手順

DeepSurv 及び Cox 比例ハザードモデルの学習・評価は以下の手順で行った。

1. データセットの 20% をテストセットとして確保する。この際のデータセット分割では、患者が死亡したかどうかで層化抽出を行うことで、データに偏りが生じることを防ぐ。データセットの残りの 80% を訓練-検証データセットとする。
2. 訓練-検証データセットを用いて、Cox 比例ハザードモデルを学習させる。
3. 訓練-検証データセットを用いて、5 分割交差検証により DeepSurv を学習させ、5 つの学習済みモデルを得る。この際、DeepSurv のハイパーパラメータについてグリッドサーチを行い、最もコンコーダンス指数の平均値が高かったハイパーパラメータの値を採用する。また、学習においては検証セットでの損失が最小値を取った重みを採用するようにし、過学習を防ぐ。
4. テストセット上にて、学習済みの Cox 比例ハザードモデルを用いてコンコーダンス指数の値を計算する。
5. テストセット上にて、5 つの学習済みの DeepSurv を用いてコンコーダンス指数を計算し、その平均値を計算する。

## 4.4 データセット

本研究では、全癌種データセットと非小細胞肺癌データセットの2つのデータセットを用いた。全癌種データセットは、同クリニックにて通院治療を受けた非小細胞肺癌、膵癌、乳癌などの全ての癌種のステージIVの患者494人の治療記録からなるデータセットである。これら494人の患者のうち追跡期間中に死亡した患者は全体の約41%である。特徴量としては尿pH、性別、初来院時年齢、術後再発の有無であり、494人の患者の治療記録はこれらの特徴量に欠損値を含まない。非小細胞肺癌データセットは、同クリニックにて通院治療を受けた非小細胞肺癌ステージIVの患者249人の治療記録からなるデータセットである。これら249人の患者のうち追跡期間中に死亡した患者は全体の約28%である。特徴量としては尿pH、性別、初来院時年齢、術後再発の有無、EGFR/ALK遺伝子変異の有無であり、249人の患者の治療記録はこれらの特徴量に欠損値を含まない。

## 4.5 コンコーダンス指数の値

学習の結果、各データセットにおけるコンコーダンス指数の値は表1の通りとなった。いずれのデータセットにおいても、DeepSurvのコンコーダンス指数の値はCox比例ハザードモデルを下回った。この原因として、本研究で使用した臨床データでは、年齢や術後再発の有無などの条件によっては尿のアルカリ化が死亡リスクの低減に寄与しないなどの特徴量間の複雑な関係性が存在しなかった可能性が指摘できる。また、臨床データは数百人の少ない患者からなるため、深層学習モデルではモデルの自由度が高すぎるために性能を発揮できなかった可能性が指摘できる。特に、非小細胞肺癌データセットにおいてはDeepSurvの値は0.5に近い値となり、ほとんど臨床データの特徴を捉えることができなかったと考えられる。この原因として、非小細胞肺癌データセットは全癌種データセットに比べて患者数が少なく、追跡期間中に死亡した割合も小さいことが指摘できる。

表1 各データセットにおけるコンコーダンス指数の値

データセット	DeepSurv	Cox 比例ハザードモデル
全癌種データセット	0.624	<b>0.660</b>
非小細胞肺癌データセット	0.539	<b>0.585</b>

## 4.6 Cox 比例ハザードモデルの係数分析

各データセットにおいて Cox 比例ハザードモデルの係数の値と、係数が 0 に等しいことを帰無仮説とした検定の結果を表 2, 表 3 に示す. 全癌種データセットにおいては, 尿 pH と術後再発の有無の係数は有意となり, 加地らによる先行研究と同様に尿のアルカリ化が患者の死亡リスクが下がることが示された. さらに, このデータセットにおいて術後再発の有無が患者の予後に大きな影響を持つことも確かめられた. 非小細胞肺癌データセットにおいては, 尿 pH の係数は 0.00 となり, 尿 pH と患者の死亡リスクとの間に明確な関係は示されなかった. これは, 加地らによる先行研究の結果と一致する. また, 術後再発の有無や EGFR/ALK 遺伝子変異の有無が患者の予後に大きな影響を持つことが示された.

表 2 全癌種データセットにおける Cox 比例ハザードモデルの係数分析

特徴量	係数	p 値
尿 pH	-0.44	< <b>0.005</b>
初来院時年齢	0.09	0.31
性別	-0.34	0.05
術後再発	0.52	< <b>0.005</b>

表 3 非小細胞肺癌データセットにおける Cox 比例ハザードモデルの係数分析

特徴量	係数	p 値
尿 pH	0.00	1.00
初来院時年齢	0.03	0.84
性別	-0.03	0.92
術後再発	0.47	0.13
EGFR/ALK 遺伝子変異	-0.47	0.11

## 5 まとめと今後の課題

本研究では, 深層生存分析モデル DeepSurv を用いて臨床データを分析することで, Cox 比例ハザードモデルでは捉えられない特徴量間の複雑な関係まで捉えた生存分析を

行った。学習の結果、いずれのデータセットにおいても DeepSurv のコンコーダンス指数の値は Cox 比例ハザードモデルを下回った。また、Cox 比例ハザードモデルの係数分析も行い、全癌種データセットでは尿のアルカリ化が患者の死亡リスクを下げる事が確認できたが、非小細胞肺癌データセットでは尿のアルカリ化と患者の死亡リスクとの間に明確な関係は確認できなかった。

今後の課題として、深層学習モデルの各特徴量の予測に対する寄与を測ることができると手法を深層生存分析モデルに適用することで、アルカリ化療法の効果を示したいと考える。

## 参考文献

- [1] Neri D and Supuran C T. “Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy”. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(10):pp. 767–777.
- [2] Kachi S, Hamaguchi R, Narui R, Morikawa H, Okamoto T, and Wada H. “Cancer can be suppressed by alkalizing the tumor microenvironment: the effectiveness of “alkalization therapy” in cancer treatment”. *Oncologie*. 2025;27(3):pp. 393–401.
- [3] Cox D R. “Regression Models and Life-Tables”. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 2018;34(2):pp. 187–202.
- [4] Cox D R. “Partial likelihood”. *Biometrika*. 1975;62(2):pp. 269–276.
- [5] Katzman J L, Shaham U, Cloninger A, Bates J, Jiang T, and Kluger Y. “DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network”. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18:
- [6] Harrell Frank E. J, Califf R M, Pryor D B, Lee K L, and Rosati R A. “Evaluating the Yield of Medical Tests”. *JAMA*. 1982;247(18):pp. 2543–2546.
- [7] Harrell Jr. F E, Lee K L, Califf R M, Pryor D B, and Rosati R A. “Regression modelling strategies for improved prognostic prediction”. *Statistics in Medicine*. 1984;3(2):pp. 143–152.