

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09947

研究課題名(和文)人工知能と心疾患リスクモデルとを統合した次世代型画像診断システムの開発

研究課題名(英文) Development of a new-generation medical imaging diagnosis system integrating artificial intelligence and risk models

研究代表者

中嶋 憲一 (Nakajima, Kenichi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：00167545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性心疾患や心不全の臨床診断は患者の臨床経過に加えて血液情報、画像を含めた諸検査の総合的判断によってなされる。その診断と死亡リスク評価に画像と臨床情報を統合した人工知能あるいは多変量モデルを作成することが目的であった。いずれも多施設の協力により心臓病のデータベースを作成した。心筋血流イメージングについては、その特徴抽出とニューラルネットワークによって、心筋の異常を専門医に匹敵する検出レベルで診断可能となった。また、心不全においては、心臓交感神経イメージング(MIBG)を含む臨床情報の多変量解析により、死亡リスクの推定が可能となった。これらはいずれもソフトウェアとして利用できるように公開した。

研究成果の概要(英文)：Clinical diagnosis of ischemic heart disease and heart failure is based on integrated assessment of clinical course, blood sampling, and imaging. The aim of this study was to create models by artificial intelligence or multivariable statistical analysis. Databases of patients with cardiac diseases were made by multicenter collaboration. With respect to myocardial perfusion imaging, using feature extractions and neural networks, diagnostic accuracy reached a level of expert interpretation. In patients with heart failure, multivariable risk model including 123I-metaiodobenzylguanidine successfully provided risk of cardiac death. Both algorithms were prepared as software for clinical uses.

研究分野：核医学

キーワード：人工ニューラルネットワーク 虚血性心疾患 心不全 心筋血流イメージング 心臓交感神経イメージング リスクモデル 心臓核医学 多施設研究

1. 研究開始当初の背景

心臓イメージング法の近年の進歩はめざましいが、心疾患、特に虚血性心疾患や心不全の臨床診断は患者の臨床経過に加えて、血液情報、画像等を含めた諸検査の総合的判断によってなされる。その診断は循環器専門医師と核医学・放射線専門医師の経験に基づくが、多様化する診断学の中で、その専門性を統合できるような人工知能の技術や多変量のモデルが期待されている。

2. 研究の目的

臨床的診断が臨床情報と画像を統合して行われているように、循環器医師と画像診断医師の専門性を統合して、従来の診断の限界を超える診断と予後の総合診断システムを構築することが目的である。

3. 研究の方法

使用するデータベースは、日本核医学会のワーキンググループで作成したデータベースと新規に全国の多施設研究により収集された臨床データを用いた。心筋血流SPECT検査による虚血の検出については、専門医の診断を正解として人工知能（ニューラルネットワーク）のトレーニングを行い、最適条件を設定した。臨床的妥当性の検討は、新たな冠動脈疾患の患者データで実施した。心不全の死亡リスク推定については、1990年から蓄積された国内多施設のデータを用いて、多変量リスクモデルを作成した。このモデルの妥当性は、新規の心不全患者において検証を行った。

4. 研究成果

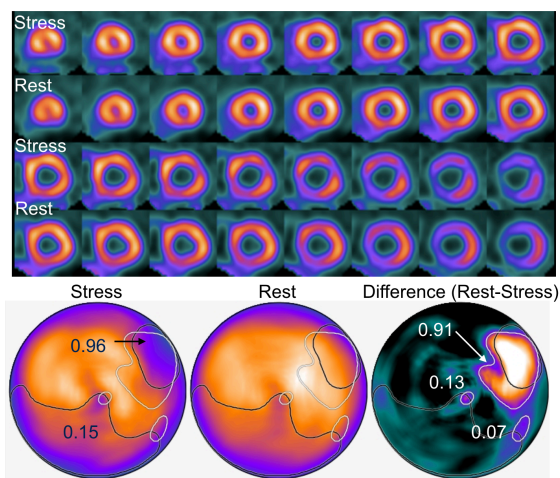
心疾患データベース作成とデータの標準化
国内では核医学会ワーキンググループでデータベースを作成したが、共通の機能的パラメータが不可欠のため、複数ソフト間の指標の相互較正方法を考案した。特に、交感神経の¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）検査については、申請者の提案によるファントム標準化方法を適用し、日本では1000回以上、さらにアムステルダム大学を中心にして欧州で200回以上のファントム実験を実施した。この発展研究により日本と欧米における心不全のデータベースの蓄積の統合を行うことが可能となった。

人工知能によるソフトウェア開発

冠動脈疾患における虚血診断：虚血量を推定する新ソフトウェア開発を行なった。特に人工知能（ニューラルネットワーク）により心臓の各種の特徴量から異常領域を推定するアルゴリズムを、スウェーデンの研究グループとともに作成した。ニューラル

ネットワークのトレーニングには1001症例（12施設）の診断が確定した症例を用い、その正解は心臓核医学を専門とする医師による判定を用いた。その精度を364症例の冠動脈疾患患者で確認したところ、受信者動作特性解析で精度0.9以上の高い診断精度を有する診断システムが構築できた。さらに本システムをソフトウェア化して、臨床的に利用が可能な状況が実現できた。

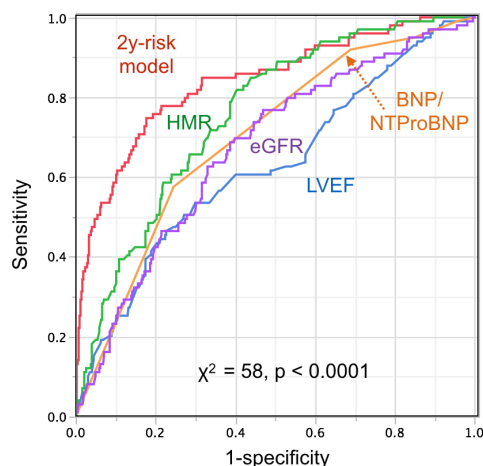
次の図はニューラルネットワークにより異常を検出した例である(Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017より引用)。



心不全の死亡リスクモデルの作成

心不全による死亡リスクを予測する多変量モデルを作成して、臨床的に最適なパラメータを選定した。この変数候補としては自覚症状、各種検査結果、画像診断に由来する変数も含めた。この元データは1991年以降の国内の心不全の多施設プールデータである1322例に基づくものである。この多変量ロジスティック解析でのリスクモデルを、新たに収集した全国の多施設の心不全症546例に応用したところ、2年間の死亡率は予測値とほぼ合致しており、低リスクから高リスクまでのリスク層別化が可能であることが明らかとなった。この死亡リスク推定法をソフトウェア化して公開した。

次の図は、従来の¹²³I-MIBGによる心縦隔比（HMR）、左室駆出分画（LVEF）、糸球体濾過値（eGFR）、BNP値、本研究で作成した2年間の心臓死予測のモデルの受信者動作特性解析であるが、本モデルの優位性が明瞭である(Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018より引用)。



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14件)

- 1) Nakajima K, Okuda K, Watanabe S et al. Artificial neural network retrained to detect myocardial ischemia using a Japanese multicenter database. *Ann Nucl Med* (Epub ahead of print) 2018 Mar 7, doi: 10.1007/s12149-018-1247-y. (査読あり)
- 2) Nakajima K, Nakata T, Doi T et al. Validation of 2-year 123I-meta-iodobenzylguanidine-based cardiac mortality risk model in chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (Epub ahead of print) 2018 Feb 5. doi: 10.1093/ehjci/jey016. (査読あり)
- 3) Nakajima K, Kudo T, Matsuo S et al. Diagnostic accuracy of an artificial neural network compared with statistical quantitation of myocardial perfusion images: a Japanese multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 2280 - 2289. (査読あり)
- 4) Verschure DO, de Groot JR, Mirzaei S, Gheysens O, Nakajima K, et al. Cardiac 123I-mIBG scintigraphy is associated with freedom of appropriate ICD therapy in stable chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* (Epub ahead of print) 2017 Aug 25. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.003. (査読あり)
- 5) Nakajima K, Okuda K, Yokoyama K, et al. Cross calibration of 123I-meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio with D-SPECT planogram and Anger camera. *Ann Nucl Med* 2017; 31: 605-615. (査読あり)
- 6) Nakajima K, Verschure DO, Okuda K et al. Standardization of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial sympathetic activity imaging: phantom calibration and clinical applications. *Clin Transl Imaging* 2017;5:255-263. (査読あり)
- 7) Verschure DO, Poel E, Nakajima K, et al. A European myocardial 123I-mIBG cross-calibration phantom study. *J Nucl Cardiol* (Epub ahead of print) 2017 (doi 10.1007/s12350-017-0782-6). (査読あり)
- 8) Nakajima K, Scholte A, Nakata T et al. Cardiac sympathetic nervous system imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine: Perspectives from Japan and Europe. *J Nucl Cardiol* 2017; 24:952-960 (DOI 10.1007/s12350-017-0818-y). (査読あり)
- 9) Nakajima K. 123I-meta-iodobenzylguanidine imaging: From standardization to mortality risk models in heart failure. *Ann Nucl Cardiol* 2016; 2: 152-156. (査読あり)
- 10) Nakajima K, Nakata T, Matsuo S et al. Creation of mortality risk charts using 123I meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio in patients with heart failure: two- and five-year risk models. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1138-45. (査読あり)
- 11) Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T et al. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 188-99. (査読あり)
- 12) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl*

Cardiol 2017;24:611-621. (査読あり)

- 13) Nakajima K, Jacobson A. 123I-MIBG: are there any additional roles in clinical practice of heart failure? Ann Nucl Cardiol 2015; 1: 127-131. (査読あり)
- 14) Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG imaging for clinical decision making: 22-year experience in Japan. J Nucl Med 2015; Suppl 4:11S-19S. (査読あり)

[学会発表] (計8件)

- 1) Nakajima K, Okuda K, Yokoyama K et al. Standardization of MIBG heart-to-mediastinum ratio using a phantom-based calibration method. Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine, Vienna (Austria), 2017/10/23
- 2) Nakajima K, Nakata T, Doi T, et al Prediction of heart failure death based on 2-year cardiac mortality risk model: reclassification analysis compared with conventional variables. Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver (USA), 2017/6/13
- 3) Nakajima K, Nakata T, Doi T et al. Is cardiac death predictable by I-123 metaiodobenzylguanidine risk model in chronic heart failure? ICNC- International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT Vienna (Austria), 2017/5/8
- 4) Nakajima K, Kiso K, Kudo T et al. High-performance artificial neural network system for detecting ischemia using myocardial perfusion imaging: a multicenter project in Japan. ICNC- International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT Vienna (Austria), 2017/5/7
- 5) Nakajima K, Matsuo S, Nakata T et al. Detection of myocardial ischemia using artificial neural network: different characteristics from conventional defect scoring methods. Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Hamburg (Germany), 2015/10/10
- 6) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S et al. Effect of standardization of I-123 MIBG heart-to-mediastinum ratio on

the prognostic threshold: application to multicenter database of chronic heart failure.

Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Hamburg (Germany), 2015/10/10.

- 7) Nakajima K, Matsuo S, et al. Standardization of quantitative I-123 metaiodobenzylguanidine imaging algorithm for the assessment from diagnosis to prognosis in patients with heart failure. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015 Annual Meeting, Baltimore (USA), 2015/06/09
- 8) Nakajima K, Nakata T, Matsuo S et al. I-123 meta-iodobenzylguanidine imaging is effective for both long-term and short-term prognostic evaluation. The 12th International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT (ICNC12), Madrid (Spain), 2015/05/04

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中嶋 憲一 (Nakajima, Kenichi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：00167545

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者

奥田 光一 (Okuda, Koichi)

金沢医科大学・一般教育機構・講師

研究者番号：60639938

松尾 信郎 (Matsuo, Shinro)

金沢大学附属病院・講師

研究者番号：30359773

(4)研究協力者 なし