

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18787

研究課題名（和文）人工知能を用いた側頭骨画像解析および術後聴力予測システムの開発

研究課題名（英文）The development of postoperative hearing prediction system and the analysis of temporal bone imaging by artificial intelligence

研究代表者

小山 一（Koyama, Hajime）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80825167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、人工知能の中でも機械学習の技術を応用し、慢性化膿性中耳炎の術後聴力成績、人工中耳埋め込み術の術後聴取成績、小児人工内耳術後の前庭障害、小児人工内耳術後のマッピング条件の4つのClinical questionに対し、術後合併症や術後成績、設定条件などを予測し、かつそれらに影響を与える因子の同定を目的に研究を行った。その結果、いずれの耳科手術もこれらの機械学習の予測が有用であり、鼓室形成術は術前気骨導差、人工中耳手術は術前補聴器装用下語音聴取成績が予測に重要な因子であった。また人工内耳術後の前庭機能は経時的に障害が生じる可能性があることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳科手術において、個々の患者にとって最も有益な情報とは、手術の一般的な成功割合や合併症の発生率ではなく、患者自身の改善の程度や合併症の発生率である。個別化医療が提唱されて久しいが、外科手術における個別化医療のためには、患者個々の状態に応じた手術治療成績が必要であり、機械学習による予測はそのための貴重な情報となる。本研究により、患者個人個人の状態に応じた最適の手術の提示、およびその手術によって得られる聴力やリスクなどを、高い精度を持って個別に提供できることがわかった。

研究成果の概要（英文）：We applied machine learning techniques in artificial intelligence to four clinical questions: (1) postoperative hearing outcomes in chronic otitis media, (2) postoperative hearing outcomes after cochlear implantation, (3) vestibular dysfunction after pediatric cochlear implantation, and (4) mapping conditions after pediatric cochlear implantation, with the aim of predicting postoperative complications, postoperative outcomes, and setting conditions, as well as identifying factors that influence them. The results of the study were as follows. The results showed that these machine learning predictions were useful for all otologic procedures, with preoperative air-bone gaps for tympanoplasty and preoperative speech outcome with hearing aids for cochlear implant surgery being the most important predictive factors. Vestibular function after cochlear implant surgery was also found to be potentially impaired over time.

研究分野：耳科学

キーワード：耳科学 耳科手術 人工知能 機械学習

1. 研究開始当初の背景

難聴は日本で1400万人を超す患者がおり、その進行はQOLを著しく低下させる。さらに近年は難聴が認知症のリスクの一つと報告されており、その対策は喫緊の課題である。難聴のなかでも伝音難聴は1950年代にWullsteinらによって手術治療が確立し、多くの難聴患者が聴力改善を得られるようになった。しかしながら手術で聴力改善しない患者も一定数おり、その術後聴力予後に影響を与える因子の研究がこれまで行われてきた。その後CTが臨床に導入され、側頭骨のCTを撮影することで術前評価がより詳細に行えるようになり画像上の予後因子を同定する研究が数多く行われたが、これまで定量的に確立したものは存在しなかった。

一方、近年人工知能研究の発展により、大量のデータからこれまで人間が気づけなかった特徴などを発見することが可能となってきた。人工知能の中でもとくにディープラーニングは画像解析の分野で大きく発展しており、医療分野ではCTやMRI、マンモグラフィーなどの解析に応用されつつある。また、そのほかにも機械学習と呼ばれる分野の様々な手法が開発され、医療における結果の予測に活用されてきている。

以上のような背景から、ディープラーニングをはじめとする機械学習、人工知能の技術を応用することで、術後聴力を予測するモデルが開発でき、かつそのモデルを解析することで予後因子を解明できるのではないかと考え、研究を開始した。

2. 研究の目的

今回我々は、耳科手術領域の以下4つのclinical questionに対し、機械学習の手法を用いて分析し、従来の統計解析の方法と比較しつつ、術前の予測精度と予後規定因子を同定することを目的とした。

【研究 : 慢性化膿性中耳炎の術後聴力の予測及び予後因子の同定】

【研究 : 人工中耳埋め込み術の術後聴取成績の予測及び予後因子の同定】

【研究 : 小児人工内耳術後の前庭障害の予測及びリスク因子の同定】

【研究 : 小児人工内耳術後のマッピング条件の予測】

研究 : 慢性化膿性中耳炎の術後聴力成績

慢性化膿性中耳炎に対する鼓室形成術の目的は聴力の改善であるが、鼓膜穿孔の位置や大きさ、中耳内の炎症の程度などが患者によって異なるため、術後の聴力改善の程度は個人差が大きい。これらの問題の解決を目指して、術前に患者の背景や中耳内の状態をスコア化する試みが行われMiddle Ear Risk Index(MERI)やOssiculoplasty Outcome Parameter Staging(OOPS)なども報告されたが、その有用性について現在まで見解が一致していない。

手術をこれから受ける、という患者にとって、自分の聴力が鼓室形成術によって改善するのか、もし改善するのであればどの程度改善するのか、を事前に知ることは、手術を受けるかどうかを意思決定する際に非常に重要である。また、鼓室形成術での改善の見込みが乏しい場合は研究で述べる人工中耳埋め込み術を検討するが、通常は実際に鼓室形成術を行い、改善しないことを確認してから検討となる。しかし、もし事前に鼓室形成術による聴力改善が難しいことが予測できれば、患者はこのような不要な手術を回避することができる。

このような背景から、機械学習を用いて、慢性化膿性中耳炎に対する鼓室形成術の術後成績の予測を主たる目的とした。同時に、プログラムの解析により術後成績に影響する因子の同定を試みた。

研究 : 人工中耳埋め込み術の術後聴力成績

鼓室形成術でも聴力の改善が困難で、補聴器の常時装着ができない症例を対象に人工中耳(Vibrant Soundbridge, VSB)という新しい治療が開発され、本邦では2017年に認可された。ただ、どのような症例でより高い術後聴取成績が得られるのか等、明らかになっていないことが多く存在する。

このような背景から、線形回帰および機械学習の手法を用いて、伝音・混合性難聴に対する人工中耳埋め込み術の術後聴取成績を解析し、成績に影響を与える因子を同定すること、および術前に術後聴取良好群と不良群を峻別するために有用な臨床的なマーカー及びカットオフ値を同定することを目的に研究を行った。本研究においては、機械学習手法を活用しつつ、主に予後因子の同定およびその活用について、解析を行った。

研究 : 小児人工内耳術後の前庭障害-背景・目的

感音難聴に対する加療として人工内耳(Cochlear Implant; CI)の開発以降、その有用性が多く報告され、現在ではCIが標準治療となっている。

CIは良好な聴取成績が得られるものの、蝸牛を開窓して人工物である電極を挿入する侵襲性のある手術であり、電極挿入箇所近接する前庭・半規管の機能を障害するリスクは常に存在する。前庭障害について、その検査及び評価のしやすさから、多くの報告が成人を対象としており、小児で検討した報告は少ない。小児においては、聴覚コミュニケーション獲得の観点から、近年両側CI手術の有用性が報告されているが、両側を手術すると両側に前庭機能の障害をきたす可能性があり、障害の発生予測及び予防は特に重要な課題となっている。

以上から、我々は小児CI手術における術前後の前庭機能を比較検討し、前庭機能障害のリスク

因子を同定することを目的に研究を行った。機械学習を用いて前庭機能障害を予測するプログラムを複数作成し、機械学習手法の比較検討を行うとともに、機械学習により同定したリスク因子と既報のリスク因子との比較を行った。本研究においては、機械学習手法を活用しつつ、リスク因子の同定および検討を主な目的とした。

研究：小児人工内耳術後のマッピング条件-背景・目的

CI 埋め込み術の術後聴取成績を向上させるためには定期的なリハビリが必要である、特に CI の各電極の電流量等の条件を設定するマッピングは重要である。成人では筆談などの併用により患者と相談しながら設定することができるが、小児では音知覚がわからず、意思の表出も成人とは異なるため、困難である。

そこで今回、術後のマッピング条件を予測するため、術中の各電極の閾値(ECAP)に加え、患者背景(年齢や原因疾患等) 挿入した電極の種類などの情報を加えた上で、機械学習のアルゴリズムを用いてプログラムを複数作成し、各手法の精度を比較検討した。

3. 研究の方法

研究：慢性化膿性中耳炎の術後聴力成績

2017年1月から2020年12月までに鼓室形成術を受けた慢性化膿性中耳炎の患者のうち、鼓室硬化症や真珠腫性中耳炎の症例を除外した計105名114耳(8歳-83歳、平均55.0歳)を対象とし、術後の聴力成績の分類として2クラス分類と多クラス分類を行った。2クラス分類では、術後平均ABGを15dBと>15dBに分けた。多クラス分類では、術後平均ABGを0dB以下,1~10dB,11~20dB,21~30dB,31~40dB,41~50dB,51~60dBに分類した。

術後ABGを予測するモデルとして、2つの古典的モデルと3つの機械学習モデルを使用した。古典的モデルでは、MERIとOOPSを使用した。

機械学習モデルでは、機械学習モデルには、ランダムフォレスト、SVM、kNNを用いた。説明変数として年齢、術前ABG、鼓室内の軟部組織病変、耳漏、手術歴、耳小骨連鎖の障害、鼓室穿孔の位置と種類(中心性または辺縁性)、再建材料、喫煙歴、内視鏡検査の使用、および術者を用いた。67%のデータと33%のデータをそれぞれ訓練データとテストデータとして使用した。

両モデルの評価基準として、予測精度(accuracy)を用いた。各特徴の重要度を計算し、影響度を評価した。

研究：人工中耳埋め込み術の術後聴力成績

2017年1月から2019年12月までにVSB埋め込み術を受けた患者36名のうち、術前に静寂下や騒音下での語音聴取成績が行われなかった6名を除外し、計30名(男性9名、女性21名)を解析対象とし、聴力、補聴器装用下語音聴取能力を術前および術後3ヶ月で測定した。

手術時年齢、FMTの位置、性別、カブラ使用の有無、気導閾値、骨導閾値、自由音場閾値(裸耳および補聴器装用下) 静寂下語音聴取成績(裸耳および補聴器装用下)を説明変数の候補とし、術後3ヶ月のVSB装用下静寂下語音聴取成績を目的変数とした。なお、騒音下語音聴取成績(裸耳および補聴器装用下)については、静寂下語音聴取成績(裸耳および補聴器装用下)とほぼ完全に相関するため、説明変数としてのぞいた。解析にあたっては、すべてのデータを正規化した。多変量回帰とランダムフォレストアルゴリズムを行い、予測モデルを作成し、VSB植え込み術における予後因子の同定を試みた。多変量回帰では、手術時年齢、FMTの位置、カブラ使用の有無、静寂下語音聴取成績(裸耳および補聴器装用下)を説明変数とし、モデルの妥当性を評価するために決定係数を計算した。予後因子としての説明変数を比較するために係数の絶対値を使用し、多重共線性を評価するためにVariance Inflation Factor (VIF)を計算した。

ランダムフォレストアルゴリズムでは、すべての候補を説明変数として使用した。モデルの妥当性を評価するために決定係数を計算し、予後因子を特定するために各変数について特徴の重要度を計算した。

Receiver Operating Characteristic(ROC)解析では、術後の語音聴取成績50%以上を良好群、50%未満を不良群として分割し、偽陽性率と陽性率を用いてROC曲線を描き、カットオフ値を決定した。また、カットオフ値を用いた分析による分割が妥当であるかを確認した。

研究：小児人工内耳術後前庭障害

2003年から2020年に両側高度感音難聴に対して逐次的CI手術を行った小児73名(男:38名,女:35名,平均年齢:5歳7カ月±3歳6カ月)を対象とし、前庭機能検査として、左右の温度眼振検査、cVEMP検査、回転椅子検査を行なった。前庭機能の初回CI手術による変化を初回手術前と2回目手術前とを比較することにより調べた。

各前庭機能検査における反応をPositive、Weak、Negativeに分類し、PositiveからWeak、PositiveからNegative、WeakからNegativeに分類が変化した場合を前庭機能の悪化とした。

難聴原因、手術時年齢、電極の種類、挿入方法、検査までの間隔を説明変数とし、術前後の機能低下の有無を目的変数とする分類課題とした。

アルゴリズムはランダムフォレスト、kNN、SVMを使用し、学習データ0.8、検証データ0.2で分割し、検証データを用いて正答率(accuracy)を計算した。グリッドサーチを用いて、ハイパーパラメータの最適化を行ない、ランダムフォレストについては各特徴量の重要度を算出した。

研究：小児人工内耳術後のマッピング条件

2017年1月から2021年8月までにCI埋め込み術を行なった6歳以下の患124のうち、ECAP閾値、および術後初回音入れ時、術後6ヶ月時点でTレベルが測定できた92耳を解析した。

Student t 分析を用いて、術中の ECAP 閾値と術後の T レベルの電極間における統計的差異を評価した。また、ECAP 閾値とスイッチオン時および術後 6 ヶ月時の T レベルを、ピアソンの相関係数を用いて評価した。

アルゴリズムとして、線形回帰、ラッソ回帰、ランダムフォレスト回帰、Extreme Gradient boosting、ニューラルネットワークを用い、スイッチオン時および術後 6 ヶ月時の T レベルを目的変数とし、手術時年齢、難聴原因、電極、電極挿入方法、当該電極の ECAP を説明変数とした。ただし、術後 6 ヶ月時の T レベル予測のプログラムには、スイッチオン時 T レベルを説明変数に加えるプログラムも作成した。各アルゴリズムにおいて、平均パーセント誤差を用いて予測精度の評価を行なった。

4. 研究成果

研究：慢性化膿性中耳炎の術後聴力成績

2 クラス分類では、MERI による分類は、114 耳中 71 耳 ($\leq 15\text{dB}$ の予測では 56 耳、 $> 15\text{dB}$ の予測では 15 耳) で正しい分類を行うことができ (図 1A)、OOPS による 2 クラス分類では、114 耳中 84 耳 ($\leq 15\text{dB}$ 予測 71 耳、 $> 15\text{dB}$ 予測 12 耳) が正しい分類に分類され (図 1B)、機械学習モデルはランダムフォレスト、SVM、kNN のいずれも 38 耳中 30 耳 ($\leq 15\text{dB}$ 予測 26 耳、 $> 15\text{dB}$ 予測 6 耳) が正しい分類となった (図 1C)。多クラス分類では、MERI による分類は 114 耳中 34 耳 (0dB 1 耳、 10dB 17 耳、 20dB 12 耳、 30dB 2 耳、 50dB 1 耳、 60dB 1 耳) において正しい分類を行うことができた (図 14D)。OOPS は 114 耳中 25 耳で正しい分類ができ、機械学習モデルではランダムフォレストが 38 耳中 28 耳、SVM では 38 耳中 13 耳、kNN で 38 耳中 19 耳であった (図 14F)。

2 クラス分類と多クラス分類における特徴量の重要度は、いずれも術前 ABG が特徴の重要度の値が最も大きく、次いで年齢、軟部組織病変が重要な因子であった。

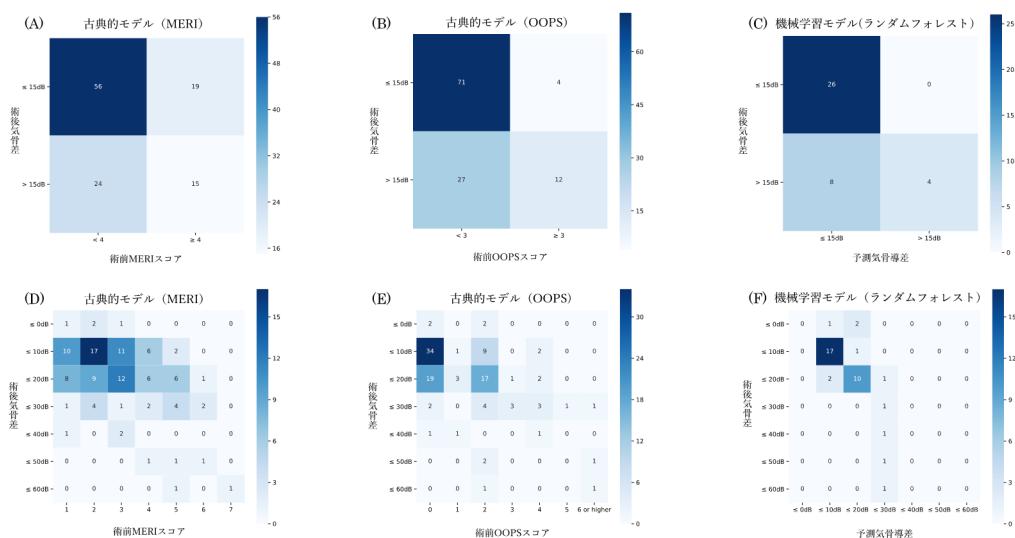


図 1 2 クラス分類および多クラス分類のヒートマップ

研究：人工中耳埋め込み術の術後聴力成績

重回帰分析モデルは、決定係数 $r^2=0.59$ 、平均絶対誤差 0.12 であった (図 2A)。このモデルから、補聴器着用下術前語音聴取成績が VSB 着用下術後語音聴取成績の予測に最も影響する因子であり、次いで年齢、カプラー使用の有無、性別、FMT 部位であることが示唆された (図 2B)。VIF からは、これらの因子間に多重共線性は認められなかった。

機械学習モデル

ランダムフォレスト回帰モデルは、決定係数 $r^2=0.85$ 、平均絶対誤差 0.06 (図 2C) であり、この機械学習モデルは、重回帰分析と比較して、精度の予測に優れた性能を持つことが明らかになった。また、このモデルから、補聴器着用下術前語音聴取成績が予測に最も影響する因子であることを示唆され、平均気導閾値・骨導閾値、裸耳の術前語音聴取成績、FMT の位置、年齢、性別、カプラー使用の有無は影響が少ないことが示唆された (図 2B)。

補聴器着用下での静寂下語音聴取成績の ROC 曲線において、Area Under the Curve の面積は 0.8 であった。カットオフ値を 36% とすると、感度 89%、特異度 75% であった。

VSB 着用下語音聴取成績の平均は術前語音聴取成績の低い群 (36% 以下) で 35.5%、高い群 (36% 以上) で 69.3% であった。高値群は低値群に比べ有意に良好な結果を示した ($p<0.001$)

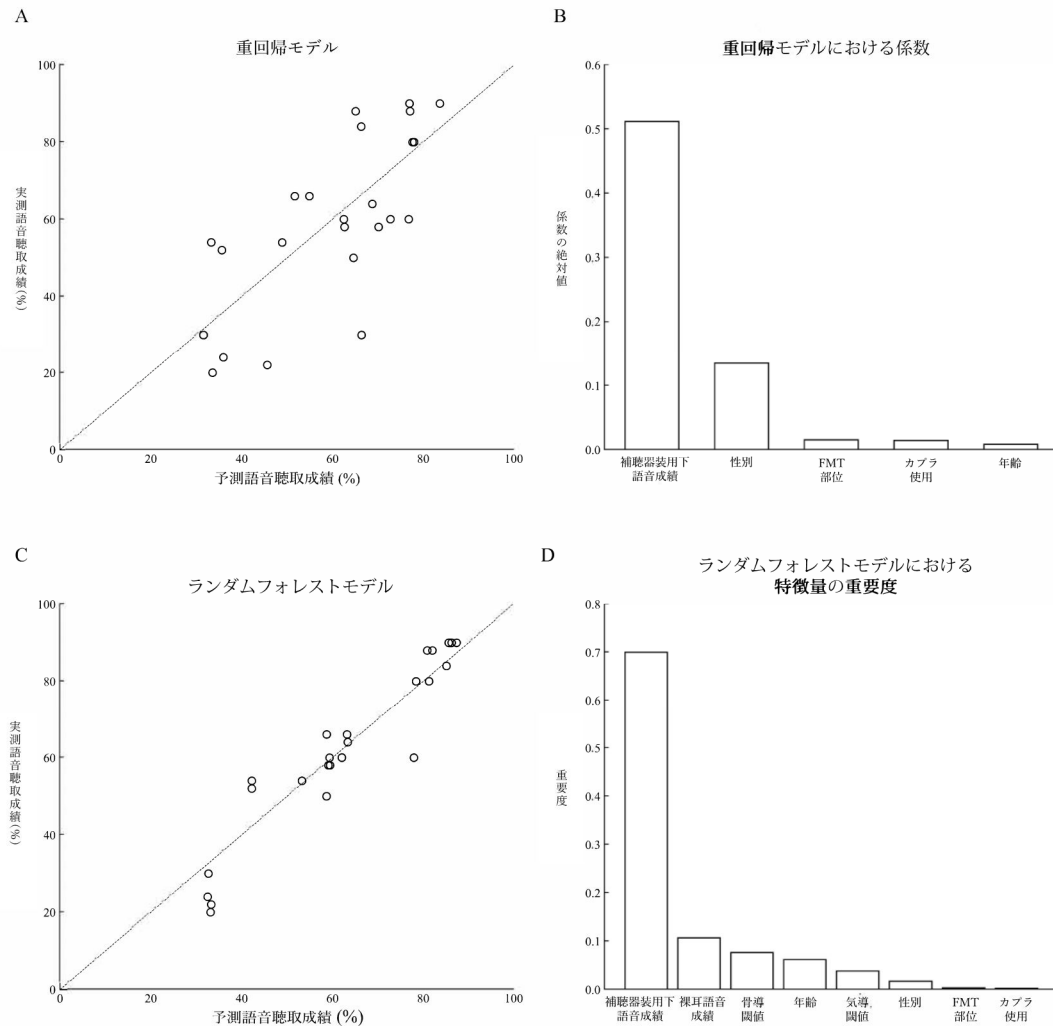


図2 各モデルの散布図、係数の絶対値および特徴の重要度

研究 : 小児人工内耳術後前庭障害

各前庭機能検査における悪化の患者数は、cVEMP検査(36.1%)が最も多く、次いで温度眼振検査(23.6%)、回転椅子検査(7.8%)であった。この結果、data distributionは温度眼振検査では保存42例、悪化13例、cVEMP検査では保存23例、悪化13例、回転椅子検査では保存47例、悪化4例となった。

予測精度はランダムフォレスト、kNN、SVMそれぞれでカロリック検査が85.9%、82.8%、82.8%、VEMP検査が69.7%、76.8%、76.2%、回転椅子検査が92.3%、92.3%、94.2%であった。

検査ごとの特徴量の重要度では、温度眼振検査、cVEMP検査では検査間隔や手術時年齢の影響が大きい一方、回転椅子検査では年齢の影響は少なかった。また、電極や開窓方法については、特に温度眼振検査やcVEMP検査では、影響は低かった。

研究 : 小児人工内耳術後のマッピング条件-背景・目的

ECAP閾値は、頂回転側ではslim modiolar typeがstraight typeに比べ有意に低かったが、基底回転側では有意差を認めなかった。同様の傾向はスイッチオン時および術後6ヶ月時のTレベルでも認め、スイッチオン時は頂回転側を中心に、一部中～基底回転側で有意にslim modiolar typeのTレベルが低かったが、術後6ヶ月時では頂回転側のみ有意にTレベルが低かった。有意な差を認める電極の数は、NRT閾値、スイッチオン時、術後6ヶ月時と時間経過に伴って、減少した。また、電極22と電極1との比較では、全て電極22が有意に低い閾値であった(p<0.05)。ECAP閾値とスイッチオン時ならびに術後6ヶ月時のTレベルとの相関については、全電極の相関係数は、スイッチオン時および術後6ヶ月時いずれにおいても、頂回転側から中回転側にかけて大きく、基底回転側電極で小さくなる傾向にあった。電極のタイプ別では、straight電極は頂回転側の電極で相関係数が大きく、slim modiolar電極では中回転側の電極で大きい傾向であった。また、スイッチオン時に比べ、術後6ヶ月時で相関係数は低下する傾向であった。スイッチオン時、術後6ヶ月時となるにつれて、いずれにおいても、精度は上昇した。スイッチオン時はラッソ回帰が、術後6ヶ月後はスイッチオン時のTレベル情報の有無によらず、ランダムフォレストが最も高い精度を示した。また、線形回帰、ラッソ回帰、ランダムフォレストではスイッチオン時のTレベルを入れたプログラムの方が、より高い精度を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Koyama H, Kashio A, Uranaka T, Matsumoto Y, Yamasoba T	4. 巻 -
2. 論文標題 Application of Machine Learning to Predict Hearing Outcomes of Tympanoplasty	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.30457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hajime Koyama, Anjin Mori, Daisuke Nagatomi, Takeshi Fujita, Kazuya Saito, Yasuhiro Osaki, Tatsuya Yamasoba, Katsumi Doi.	4. 巻 -
2. 論文標題 Machine learning technique reveals prognostic factors of Vibrant Soundbridge for conductive or mixed hearing loss patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otology and neurotology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hajime Koyama, Akinori Kashio, Chisato Fujimoto, Tsukasa Uranaka, Yu Matsumoto, Teru Kamogashira, Makoto Kinoshita, Shinichi Iwasaki, Tatsuya Yamasoba	4. 巻 -
2. 論文標題 Alteration of vestibular function in pediatric cochlear implant recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology, section Neuro-Otology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小山 一、櫻尾明憲、藤本千里、浦中司、木下淳、鴨頭輝、山嵜達也
2. 発表標題 人工知能を用いた、人工内耳術後前庭障害の予測
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山 一、櫻尾明憲、尾形エリカ、赤松裕介、浦中 司、浦田真次、佐原利人、山岨達也
2. 発表標題 機械学習を用いた、小児人工内耳術後の初回および6ヶ月後マッピング条件予測
3. 学会等名 日本耳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Koyama, Akinori Kashio, Tsukasa Uranaka, MD, Yu Matsumoto, MD, PhD, and Tatsuya Yamasoba
2. 発表標題 APPLICATION OF MACHINE LEARNING TO PREDICT HEARING OUTCOMES OF TYMPANOPLASTY
3. 学会等名 International Federation of Otopharyngological Societies (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小山 一
2. 発表標題 人工内耳埋込術による術前後の前庭機能変化
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山 一
2. 発表標題 機械学習を用いた、慢性中耳炎に対する鼓室形成術後聴力予測システムの開発
3. 学会等名 日本耳科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山 一
2. 発表標題 Machine learning technique reveals prognostic factors of Vibrant Soundbridge for conductive or mixed hearing loss patients
3. 学会等名 APSCI (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山 一
2. 発表標題 人工知能を用いた術後聴力予測システムの開発
3. 学会等名 第29回日本耳科学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関