

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03681

研究課題名（和文）医療データとAI/Analytics融合による循環器疾患の発症・重症化予測

研究課題名（英文）Big data analytics on artificial intelligence technologies for cardiovascular risk stratification

研究代表者

安田 聡 (Yasuda, Satoshi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00431578

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：心不全では増悪・再入院を繰り返しながら、QOL低下・死亡に至るため重症化予測・リスク層別化が重要である。人工知能は多因子の変数の相相互作用を考慮して重要度を選択する効果に優れている。心不全患者の単施設後ろ向きデータ（n=987）を使用し機械学習を行い、単施設前向き登録データ（n=197）を用いて1年以内の生命予後を予測するリスクモデルを開発した。従来のシアトル心不全モデルと比較して良好な予測精度が得られた（AUC 0.85 vs. 0.68）。他施設でのvalidation studyでは予測精度の低下を認め（AUC 0.67-0.69）、患者背景の差異などが影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えたわが国において心筋梗塞・心不全などの循環器系疾患の克服は重要な課題の一つです。これらの疾患は一度発症すると軽快と増悪を繰り返しながら進行しQOLの低下のみならず介護・医療費の増大を招き社会全体に大きな負担増をもたらします。疾患発症前の予測・予防（簡便で精度の高いリスク予測モデル）、またハイリスク患者の早期同定（新たなバイオマーカーの応用と計測）のため人工知能を用いた新たな手法開発を行いました。

研究成果の概要（英文）：Risk prediction for heart failure (HF) using machine learning methods (MLM) has not yet been established at practical application levels in clinical settings. This study aimed to create a new risk prediction model for HF with a minimum number of predictor variables using MLM. In the patients with HF (n = 987), CCEs occurred in 142 patients. In the testing dataset, the substantial predictive power of the MLM-risk model was obtained (AUC = 0.87). We generated the model using 15 variables. Our MLM-risk model showed superior predictive power in the prospective study compared to conventional risk models such as the Seattle Heart Failure Model (c-statistics: 0.86 vs. 0.68, p < 0.05). Notably, the model with an input variable number (n = 5) has comparable predictive power for CCE with the model (variable number = 15). This study developed and validated a model with minimized five variables to predict mortality more accurately in patients with HF, using a MLM, than the existing risk scores.

研究分野：循環器学

キーワード：循環器病 人工知能 機械学習 バイオマーカー 予測医療 先制医療 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、医療情報電子化の導が大きな推進力となり、ビッグデータの利用がさかんに行われるようになってきている。更に人工知能 (artificial intelligence、AI) の進歩に伴い、従来の古典的単層ニューラルネットワークから hidden layer を多層化させて、学習能を向上させることが可能な深層学習手法 (いわゆる deep learning) が開発されてきており、画像認識において自動的に高い識別能を示すことが明らかになってきている。

循環器疾患は、比較的長い間身体機能が保たれるガンとは異なり、適切なタイミングで適切な介入を行わないと、ドミノ倒しのように軽快と増悪を繰り返しながら連続的に進行してしまう一連の疾患群である。加齢に伴ってリスクが増大する循環器病に対して発症前またはできるだけ早期の段階で治療的介入を行うこと、特に一人ひとりに着目して将来予想される病気を防ぐ、「個の視点」で発症・重症化を予測する診断方法が求められている。本研究では、先端的な診断技術 (生体バイオマーカー) とその経験を定量化し、診断精度向上/自動化を実現する人工知能を活用した診断支援システムを開発し、先制医療への応用を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は 1)循環器疾患に関する先端的な診断技術・経験の定量化・自動化を実現するために AI を活用した診断支援システムを開発すること 2)新たな画像認識システムによりハイリスク症例を効率的に抽出し 先制医療 (Preemptive Medicine) を実践することにある。

3. 研究の方法

研究 MRI による冠動脈ハイリスクプラークの同定と AI による自動定量システムの開発：冠動脈 MRI を施行した症例を対象に、主として深層学習を用いた AI による画像認識を応用、冠動脈高輝度プラーク (冠動脈 High Intensity Plaque; HIP) を自動抽出する手法を既存情報の活用により検討する。冠動脈 MRI 画像に関して、DICOM 情報を利用して Convolutional Neural Network などの深層学習により、HIP 陽性領域と非陽性領域を検出するアルゴリズムを構築する。主要評価項目としては、専門医による 3T-MRI 画像での冠動脈硬化巣の評価を教師データとし、深層学習による自動抽出プログラム評価との一致率について検討を行う。二次元画像データのみならず、独自に構築した 3D 画像の解析結果をもとに HIP の立体的構造についても、3D-CT との重ね合わせによる部位の annotation も含めた解析を行う。MRI による HIP 評価に対して深層学習を行うことで、術者間の不一致が解消され臨床的診断法として広く普及することが期待される。さらに、得られたプラーク画像によるリスク評価の結果に、既存の臨床情報、予後データを組み合わせた評価モデルを、リスクモデルの自動解析プログラムを利用して開発する。心筋梗塞 1 年後の MACE (Major Adverse Cardiac Event; 心血管イベント) 発症予測が AI により可能かを検討し、古典的サポートベクターマシンおよびランダムフォレストを複数 (~40 モデル) 組み合わせたアンサンブル学習により、MACE 予測モデルを構築する。学習用データセットでは偽陽性 5% 程度、偽陰性 5% 程度で予測するモデルが生成可能である。

研究 AI を用いた循環器疾患予後の高精度予測方法の開発：100 万人規模とされるわが国の心不全患者数は、超高齢化社会を迎えるにあたり心不全パンミックとよばれる爆発的な増加が見込まれており、わが国の医療において人的・経済的に大きな負担となることが予想される。新たな診断補助システムを活用することで再入院の抑制などその負担軽減に寄与することが期待される。AI を利用した心不全診療補助システム開発のために詳細な心エコーデータを活用した検討を行う。

4. 研究成果

研究 MRI による冠動脈ハイリスクプラークの同定と AI による自動定量システムの開発

核磁気共鳴装置 (MRI) 非造影 T1 強調画像法にて検出される高信号プラーク (high intensity plaque; HIP) は将来の心血管イベントを予測するバイオマーカーである。冠動脈 MRI 画像に関して、DICOM 情報を利用して Convolutional Neural Network などの深層学習により、HIP 陽性領域と非陽性領域を自動検出する連続性抽出プログラムの開発を行った。MRA による血管走行を確認し、血管走行に沿ってデータ収集部位を決めて data augmentation を行った、更にモデルチューニングを実施した結果、HIP の True Positive は、86.1% と前回と同等であったが、Intermediate Plaque の True Positive は、62.1% から 74.9% まで改善した。

研究 AI を用いた心不全患者予後の高精度予測方法の開発

人工知能による機械学習は多因子・複数の変数がある際にその相互作用を考慮して重要度を選択する作用を有する。単純な線形の比例関係によらない関係も含めてのモデル作成し、従来方法を遥かに凌ぐ予測精度を持つアルゴリズムの開発を行った。機械学習リスクモデルでは、シアトル心不全モデルなどの従来のリスクモデルと比較して、前向き研究で優れた予測力が示された

(c-statistics : 0.86 対 0.68、 $p < 0.05$)。モデルの汎用性を確認するため、他施設の 263 件のデータで外的妥当性検証を行い、再現性が認められた。

研究③循環器疾患予後予測への AI 技術の応用

国立循環器病センター薬剤部が保有する副作用データベースと循環器疾患 PINNACLE データベースの電子カルテ経過情報から自然言語処理にてデータを抽出・統合した 18,149 例について肝障害を予測する AI を構築した。予測因子として薬剤処方+臨床背景情報を合計で 602 個について検討し 102 個が特に重要で AUC の最大値に關与した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Anegawa E, Takahama H, Nishimura K, Onozuka D, Irie Y, Moriuchi K, Amano M, Okada A, Amaki M, Kanzaki H, Noguchi T, Kusano K, Yasuda S, Izumi C.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Improvements of predictive power of B-type natriuretic peptide on admission by mathematically estimating its discharge levels in hospitalised patients with acute heart failure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Heart.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2021-001603.	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 Nakashima T, Ogata S, Noguchi T, Tahara Y, Onozuka D, Kato S, Yamagata Y, Kojima S, Iwami T, Sakamoto T, Nagao K, Nonogi H, Yasuda S, Iihara K, Neumar R, Nishimura K.	4. 巻 107(13)
2. 論文標題 Machine learning model for predicting out-of-hospital cardiac arrests using meteorological and chronological data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 1084-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2020-318726.	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 Sawada Kenichiro, Kawakami Shoji, Murata Shunsuke, Nishimura Kunihiro, Tahara Yoshio, Hosoda Hayato, Nakashima Takahiro, Kataoka Yu, Asami Yasuhide, Noguchi Teruo, Sugimachi Masaru, Fujita Tomoyuki, Kobayashi Junjiro, Yasuda Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Predicting Parameters for Successful Weaning from Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 471 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13097	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 Sugane Hiroki, Kataoka Yu, Otsuka Fumiyuki, Nakaoku Yuriko, Nishimura Kunihiro, Nakano Hiroki, Murai Kota, Honda Satoshi, Hosoda Hayato, Matama Hideo, Doi Takahito, Nakashima Takahiro, Fujino Masashi, Nakao Kazuhiro, Yoneda Shuichi, Tahara Yoshio, Asami Yasuhide, Noguchi Teruo, Kawai Kazuya, Yasuda Satoshi	4. 巻 318
2. 論文標題 Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 70 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.005	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yasuda S.
2. 発表標題 JROAD, JAMIR: insights from Japan
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2022 (APSC2022). (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究分担者	西村 邦宏 (Nishimura Kunihiro) (70397834)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	
研究分担者	野口 暉夫 (Noguchi Teruo) (70505099)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長 (84404)	
研究分担者	泉 知里 (Izumi Chisato) (70768100)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	

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
---------	---------