

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07990

研究課題名(和文)人工知能を用いた機能画像と臨床情報の統合による高性能診断予後評価モデルの構築

研究課題名(英文) High-performance diagnostic and prognostic model using artificial intelligence by integration of functional imaging and clinical information

研究代表者

中嶋 憲一 (Nakajima, Kenichi)

金沢大学・先進予防医学研究科・特任教授

研究者番号：00167545

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)：医用画像と臨床情報を統合して、人工知能により疾患や病態の診断を行い予後を推定する方法を確立することが目的であった。心臓病では国内および欧州の心不全患者の1000例を超えるデータベースを構築し、死亡原因すなわち心不全死と突然死(不整脈死亡)を個別に予測するため、機械学習でリスクモデルを作成した。また、心臓交感神経機能の3次元定量を深層学習を用いておこなうことも可能となった。脳神経学では特にパーキンソン症候群やレヴィー小体病において、SPECT画像の機械学習により脳のドパミントランスポート異常の診断法を作成した。機能画像と臨床情報を統合する方法が診断と予後の評価に有用であることが明らかにされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診断と予後の推定は医療において重要な課題であるが、従来の統計的手法のみでは十分に達成できなかった。特に機能画像を用いた診断においては、単に疾患名の診断だけではなく予後診断も求められており、患者の背景も利用した統合的なデータベースとそれに基づいた解析が必要で人工知能の利用が期待される。本研究では、機械学習や深層学習を用いることにより機能画像を解析して臓器を抽出し、特定の機能指標を算出し、それを臨床情報と統合する方法の妥当性が明らかになった。心不全での死亡原因を推定すること、交感神経機能を3次元に定量すること、神経疾患の診断分類をすることなど、さまざまな領域での適用が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to create artificial intelligence models for diagnosis and estimation of prognosis by integrating medical images and clinical information. In cardiology, databases of more than 1000 patients were generated for chronic heart failure from Japan and Europe. A risk model for predicting modes of cardiac death, namely heart-failure death and sudden cardiac death/arrhythmic death, was created by using machine learning in patients with chronic heart failure. A three-dimensional quantification method with cardiac sympathetic nerve imaging was also made by deep learning and 123I-MIBG SPECT. In neurological patients with parkinsonism and Lewy-body diseases, a machine learning based diagnostic method for abnormality of brain dopamine transporter function was created. The integrated method of functional images and clinical information was proved to be useful for diagnosis and prognostic analysis.

研究分野：核医学

キーワード：人工知能 画像データベース 心不全 リスクモデル 多施設研究 脳受容体画像 神経変性疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

診断と予後の推定は医療において重要な課題であるが、従来の統計的手法のみでは十分に達成できなかった。特に機能画像の診断においては、単に疾患名の診断だけでなく予後診断も求められており、患者の背景も利用した統合的なデータベースとそれに基づいた解析が必要で、人工知能の利用が期待されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は人工知能の手法を用いて、機能画像と臨床情報を統合した新しい診断体系を構築することであった。心臓領域においては、機能画像として交感神経画像に着目し、心不全患者における死亡原因を推定するリスクモデルを作成することを目的とした。さらに、人工知能により3次元的なSPECTを用いた定量評価方法も確立する。また神経領域においては、パーキンソニズムやレヴィー小体病の患者に用いられるドパミントランスポータ画像を人工知能により診断するモデルを作成することも目的とした。

3. 研究の方法

心臓領域においては日本および一部欧州のデータから心不全の多変量データベース(1000例以上)を構築した。このデータベースから、心不全による死亡原因として、心不全死(ポンプ失調による死亡)と不整脈死(突然死を含む)を推定するための候補変数を選択した。心臓の交感神経機能の推定には ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine(MIBG)を用いた。ついで、機械学習を用いて、心不全死、不整脈死、生存の3者を個別に予測するための最適のアルゴリズムを決定した。

交感神経のSPECT画像解析においては、心臓の集積が極めて少ない患者も多いため、心臓領域の決定自体が大きな課題である。そこで、臓器のセグメンテーションを、深層学習を用いて行う方法を検討した。

脳神経領域では ^{123}I -ioflupaneの脳ドパミントランスポータ画像において異常パターンの特徴量を求め、各特徴量を推定するための機械学習の方法と、画像から直接最終診断を行う機械学習方法を比較検討した。さらにこの新しい診断方法を、従来の関心領域法と比較して精度を検討した。

4. 研究成果

1) 人工知能による心不全の死亡原因予測

心不全の死亡原因を予測するモデルを、526例の心不全データベースを用いて作成した。その結果選択された13変数は、年齢、性別、New York Heart Association心機能分類、推定糸球体濾過値、左室駆出率、血色素量、 ^{123}I -MIBGの心縦隔比と洗い出し率、BNPあるいはNT-ProBNPのカテゴリー値、虚血性疾患の有無、高血圧、糖尿病、透析の有無であった。心不全死亡の予測モデルとしてはrandom forestおよびlogistic回帰で、ROC解析上の曲線下面積でそれぞれ0.92および0.90であり良好であった。また、重症不整脈イベントについてはlogistic回帰で0.73であった。これらのモデルから、各因子による死亡確率の算出が可能となった(図1)。

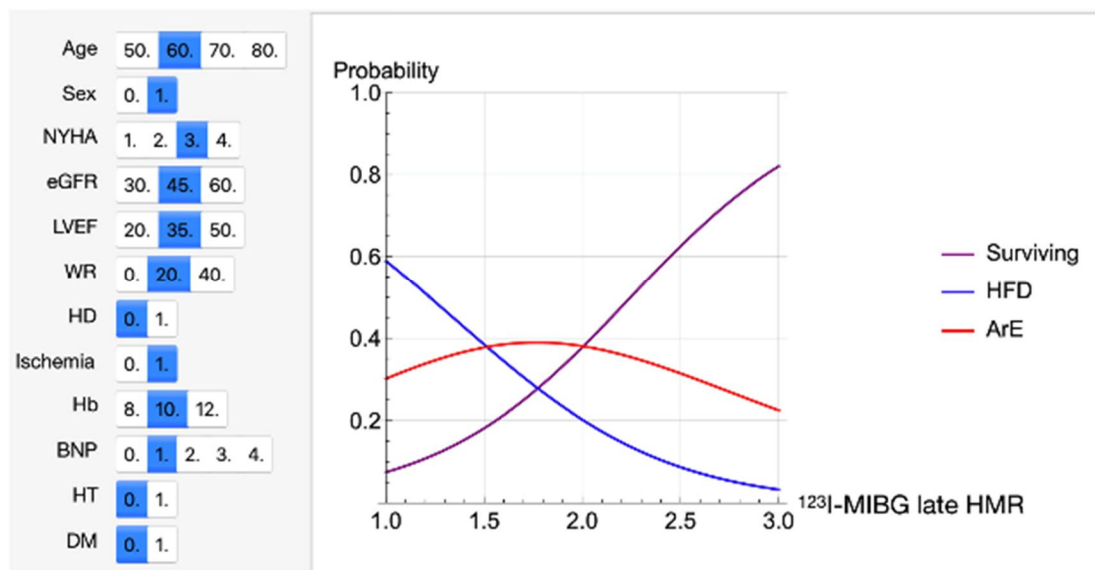


図1: 13変数の機械学習モデルによる算出例。心不全死(HFD)、重症不整脈イベント(ArE)、生存(survival)の確率を、横軸を心縦隔比にしてプロットした。

Nakajima K, et al. J Nucl Cardiol 2022; 29: 190-201より。

この死亡原因の予測は、今後の治療方針の決定に重要な役割を果たす。特に従来法では突然死の予測が困難であったので、致死的不整脈に対応するための心臓デバイスの選択に利用できる可能性が示された。

2) 人工知能による SPECT 画像を用いた臓器セグメンテーション

¹²³I-MIBG の画像を元に (n=48)、心臓核医学専門医が心臓、肺、肝臓を手動で選択する方法を正解とみなして、深層学習を行なった。この結果、自動的に臓器セグメンテーションを行うことができ、特に心臓部の集積量の定量が可能となった。本法は、従来の関心領域法との相関も良好で、実臨床での応用が可能となった。

3) 人工知能による神経疾患におけるドパミントランスポータ画像の診断

神経変性疾患を含む 239 症例を対象に、脳ドパミントランスポータ画像 (¹²³I-ioflupane) の解析を行い、特徴量として、線条体への集積の高低 (F1)、左右対称性 (F2)、尾状核/被殻集積 (F3) を特徴量として選択した。また、直接機械学習により異常の有無を判定する方法 (F4) も検討した。この結果、F1 を gradient boosted trees 法、F2 を k-nearest neighbors 法、F3 を logistic 回帰法で求め、年齢を加えたモデルの異常診断率が、受信者動作特性 (ROC) 解析の曲線下面積で 0.93 と最も高い値を示した。この結果は従来の関心領域による specific binding ratio 法や、直接異常の判定に機械学習を適用する F4 法よりも、良好な結果であった。解析例を図 2 に示す。

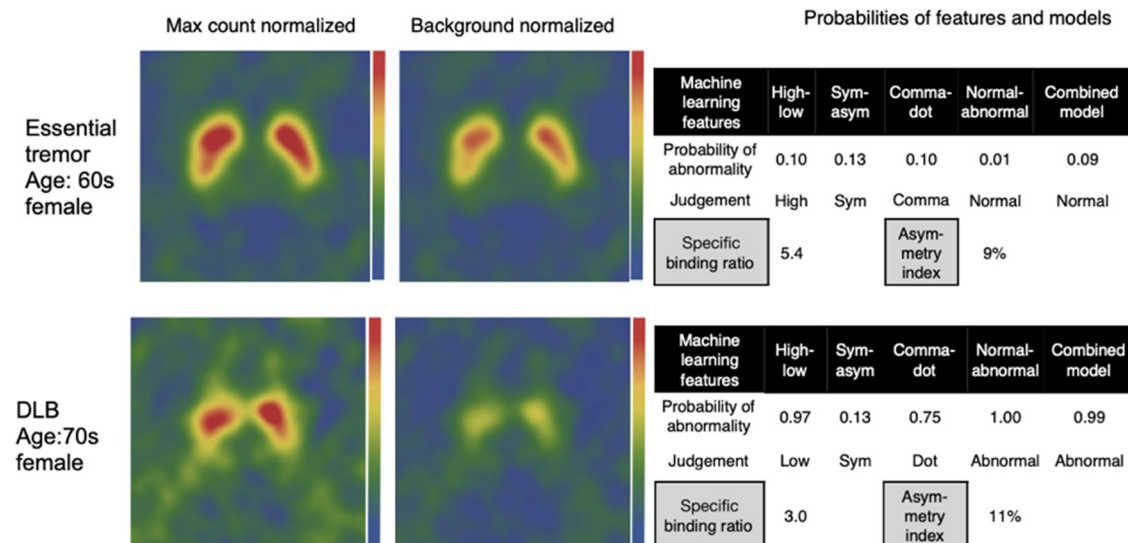


図 2: 本態性振戦 (上段) とレヴィー小体型認知症 (下段) における機械学習モデルの適用例。特徴量の異常確率と疾患としての異常確率を示す。

Nakajima K, et al. Ann Nucl Med 2022; 36: 765-776 より。

以上より、人工知能 (機械学習あるいは深層学習) の画像解析は従来法の弱点を補う新しい解析方法となるだけでなく、臨床情報を統合するモデルでの診断と予後評価における有効性が確認された。特に突然死のように複雑な因子が関与する病態での有用性は高いと推定され、今後の更なる臨床応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakajima K, Nakata T, Doi T, Tada H, Maruyama K	4. 巻 29
2. 論文標題 Machine learning-based risk model using 123I- metaiodobenzylguanidine to differentially predict modes of cardiac death in heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 190-201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-020-02173-6	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 Saito S, Nakajima K, Edenbrandt L, Enqvist O, Ulen J, Kinuya S	4. 巻 11
2. 論文標題 Convolutional neural network-based automatic heart segmentation and quantitation in 123I- metaiodobenzylguanidine SPECT imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Res	6. 最初と最後の頁 105 (11 pages)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-021-00847-x	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 該当する
1. 著者名 Nakajima K, Saito S, Chen Z, Komatsu J, Maruyama K, Shirasaki N, Watanabe S, Inaki A, Ono K, Kinuya S	4. 巻 36
2. 論文標題 Diagnosis of Parkinson syndrome and Lewy-body disease using 123I-ioflupane images and a model with image features based on machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 765-776
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-022-01759-z	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 Nakajima K, Maruyama K	4. 巻 8
2. 論文標題 Nuclear cardiology data analyzed using machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.17996/anc.22-00164	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 Shibutani T, Nakajima K, Yoneyama H, Konishi T, Okuda K, Onoguchi M, Kinuya S	4. 巻 28
2. 論文標題 The utility of heart-to-mediastinum ratio using a planar image created from IQ-SPECT with Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 2569-2577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-020-02081-9	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 Verschure DO, Poel E, De Vincentis G, Frantellizzi V, Nakajima K, Gheysens O, de Groot JR, Verberne HJ	4. 巻 22
2. 論文標題 The relation between cardiac 123I-mIBG scintigraphy and functional response 1 year after CRT implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 49-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeaa045	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 該当する

1. 著者名 Kunita Y, Nakajima K, Nakata T, Kudo T, Kinuya S	4. 巻 36
2. 論文標題 Prediction of multivessel coronary artery disease and candidates for stress-only imaging using multivariable models with myocardial perfusion imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 674-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01751-7	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 Okuda K, Nakajima K, Kitamura C, Kirihara Y, Hashimoto M, Kinuya S	4. 巻 10
2. 論文標題 Calibrated scintigraphic imaging procedures improve quantitative assessment of the cardiac sympathetic nerve activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78917-8	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 Okuda K, Nakajima K, Kitamura C, Ljungberg M, Hosoya T, Kirihara Y, Hashimoto M	4. 巻 ePub
2. 論文標題 Machine learning-based prediction of conversion coefficients for I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 P1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-023-03198-3	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 該当する

[学会発表] 計12件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Nakajima K, Saito S, Chen ZC, Komatsu J, Inaki A, Watanabe S, Kinuya S
2. 発表標題 Creation of machine learning based classifiers for interpretation of I-123 loflupane images
3. 学会等名 Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K, Nakata T, Doi T, Tada H, Saito S, Maruyama
2. 発表標題 Creation of mortality risk calculator using a I-123 mIBG-based machine learning model: differential prediction of arrhythmic death and heart-failure death
3. 学会等名 International Conference of Nuclear Cardiology and Cardiac CT (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Machine learning: Can we predict and prevent sudden cardiac death in heart failure?
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Differential prediction of sudden cardiac death and heart failure death using machine learning and nuclear cardiology
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Cardiac SPECT imaging of cardiomyopathy
3. 学会等名 IAEA Nuclear Cardiology workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Nuclear cardiology beyond perfusion imaging: Imaging innervation with 123I-MIBG
3. 学会等名 Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saito S, Nakajima K, Edenbrandt L, et al.
2. 発表標題 Application of convolutional neural network to 123I-MIBG SPECT imaging: automatic quantitation vs. manual measurements
3. 学会等名 Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Let us use the same measures and diagnostic thresholds for 123I-MIBG imaging
3. 学会等名 International Conference on Clinical and Functional Image for Neurodegenerative Disorders of Society of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Progress of Nuclear Cardiology in Japan: 2022 updates
3. 学会等名 Annual Meeting of World Federation of Nuclear Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Application of artificial intelligence/machine learning for nuclear cardiology in Japan
3. 学会等名 Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakajima K
2. 発表標題 Standardized MIBG in clinical practice of cardiology and neurology.
3. 学会等名 Joint symposium on nuclear cardiology and neurology Taiwan Society of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakajima K, Saito S, Chen Z, Komatsu J, Inaki A, Watanabe S, Ono K, Kinuya S
2. 発表標題 Multivariable model for diagnosis of neurodegenerative diseases using I-123 Ioflupane incorporating machine learning
3. 学会等名 Annual Scientific Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Verschure DO, Nakajima K, Verberne HJ (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 19
3. 書名 Nuclear Cardiology - Basic and Advanced Concepts in Clinical Practice	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 プログラム、情報処理装置及び情報処理方法	発明者 中嶋憲一、北村千枝 美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-080533	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	齋藤 晋太郎 (Saito Shintaro)	金沢大学	
研究協力者	奥田 光一 (Okuda Koichi)	金沢医科大学	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	中田 智明 (Nakata Tomoaki)	函館五稜郭病院	
研究協力者	土井 崇裕 (Doi Takahiro)	手稲溪仁会病院	
研究協力者	イーデンブランド ラルス (Edenbrandt Lars)	University of Gothenburg	
研究協力者	フェルベルン ハイ (Verberne Hein)	Amsterdam University	

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			
スウェーデン	University of Gothenburg			
オランダ	Amsterdam University			