

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09523

研究課題名(和文) 排尿筋低活動に対する人工知能を用いた診断法の開発と非侵襲的バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Development of an artificial intelligence diagnostic system and useful biomarkers for lower urinary tract dysfunction in men

研究代表者

松川 宜久 (Matsukawa, Yoshihisa)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30378145

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)：男性下部尿路症状の主な原因である排尿筋低活動(DU)と膀胱出口部閉塞(BOO)は、治療アプローチが全く異なるため、その鑑別が必要となるが、侵襲的検査である内圧尿流測定検査を行わないと正確な診断がつかない。今回、我々は、人工知能技術を用いて、非侵襲的な検査である尿流測定検査所見から、これらの病態を鑑別するシステムを開発した。DUに対しては感度80%、特異度89%で、BOOに対しては、感度77%、感度85%で診断でき、高い精度でDUとBOOの鑑別が可能なAI診断システムの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的検査により、高い精度で下部尿路機能障害(排尿筋低活動、膀胱出口部閉塞)を診断できたことで、下部尿路症状に対する病態診断が簡便に可能となった。超高齢化社会を迎えてますます増加する下部尿路症状症例に対して、正確な病態診断は正しい治療選択につながり、治療満足度や医療費の効率化に貢献できるものと考えている。

また、今回、非侵襲的検査から下部尿路機能障害の病態が診断可能になったことから、これまで診断の難しさから治療法の開発が遅れていた排尿筋低活動に対して、新規治療の開発促進につながる事が予想され、下部尿路症状に対する診療の充実化につながる事が予想される。

研究成果の概要(英文)：Detrusor underactivity (DU) and bladder outlet obstruction (BOO) are the main pathophysiology of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men and the differentiation between DU and BOO is important for therapeutic decision-making. However, a pressure-flow study, which is invasive and complex, is required for the precise diagnosis of both DU and BOO. In this study, we established an artificial intelligence (AI) diagnostic system for lower urinary tract function in men with LUTS using only uroflowmetry data and to evaluate its usefulness. The sensitivity and specificity for DU diagnosis by this AI system were 79.7% and 88.7%, respectively, and the sensitivity and specificity for BOO diagnosis were 76.8% and 84.7%, respectively. In conclusion, our AI diagnostic system developed using only UFM waveforms could distinguish between DU and BOO with high sensitivity and specificity in men with LUTS.

研究分野：下部尿路機能障害

キーワード：排尿筋低活動 人工知能 下部尿路機能障害 オミックス 低活動膀胱 診断システム

1. 研究開始当初の背景

排尿困難、尿勢低下、頻尿などの下部尿路症状 (LUTS) の有病率は年齢とともに増加し、60 歳以上の 4 人に 1 人は何らかの LUTS を有していると報告されており、超高齢化社会を迎えた我が国において、LUTS 症例は今後ますます増加することが予想される。LUTS の病態として、主に膀胱収縮力の低下による排尿筋低活動 detrusor underactivity (DU)か、前立腺肥大症、膀胱頸部狭窄などによる膀胱出口部閉塞 bladder outlet obstruction (BOO)に大別される。これら二つの病態は、治療アプローチが異なるにも関わらず、ともにみられる症状は重複しており、症状から鑑別、診断することは困難である。DU は、排尿筋の収縮力や収縮の持続が障害されることにより、効率よく尿を排出できない膀胱機能障害と定義されており、その頻度は、LUTS 症例の約 30%にも及ぶと考えられている。しかし、その正確な診断には尿流動態検査(内圧尿流検査)を必要とし、内圧尿流検査は、膀胱、直腸内へのカテーテル挿入を必須とするため、侵襲的であり、また手間や時間もかかるため、実臨床ではほとんど実施されず、正確な診断が行われないままに診療されている現状がある。さらに、DU に対する有効な治療法は存在しないが、この要因として、DU の診断が簡便かつ普遍的に行えないことにより、治療開発が遅れていることが挙げられる。

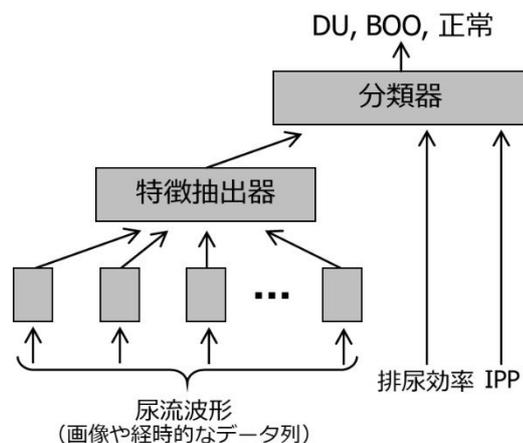
2. 研究の目的

上記の背景から LUTS 症例に対する下部尿路機能障害の正確な病態の簡便な診断法の確立は喫緊の課題であり、本研究では、DU に対する非侵襲的検査による診断、バイオマーカーの開発を行うことを目的とした。具体的には、非侵襲的検査である尿流測定検査から人工知能(AI)技術を用いて、簡便かつ普遍的な下部尿路機能障害に対する診断法の開発すること、ならびに尿を用いたオミックス解析から DU に対するバイオマーカーの探索を行うことにした。

3. 研究の方法

AI 技術を用いた下部尿路機能障害の診断システムの確立

男性 LUTS 症例を対象とした我々の先行研究において、尿流測定検査における尿流曲線の波形、排尿効率、前立腺超音波検査における前立腺の膀胱への突出度(IPP)の 3 因子が、DU を鑑別する有用な非侵襲的パラメータであることを見出した。今回、DU、BOO 症例を含むサンプル症例における下部尿路に関するパラメータのうち、先の 3 因子(特に尿流曲線の波形)を中心に AI に学習(パターン認識)させ、DU、BOO の鑑別・診断システムを開発する。具体的には、右図のように尿流波形から波形の特徴を抽出する特徴抽出器、波形の特徴と排尿効率および IPP を入力とする分類器の 2 つを用意して、深層学習 (deep learning) で用いられる畳み込みニューラルネットや回帰ニューラルネットを用いて DU、BOO の鑑別・診断システムの確立を目指した。



さらに確立した AI 診断システムを用いて、下部尿路機能障害の病態診断の妥当性を新規の臨床症例データを用いて検証を行い、実臨床での応用化について検討した。

DU 症例の尿中オミックス解析による新規バイオマーカーの探索

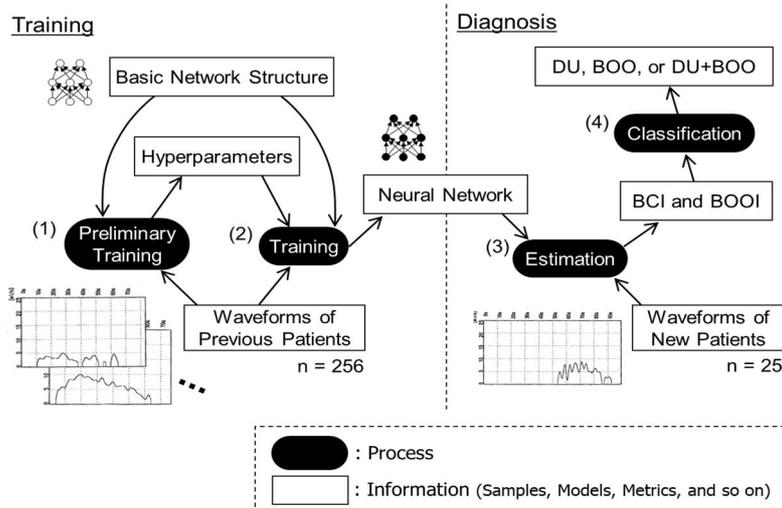
DU 症例の尿検体を用いて、代謝物質、タンパク質の網羅的解析を行い、DU に特異的な尿中バイオマーカーの探索を行った。

4. 研究成果

AI 技術を用いた下部尿路機能障害の診断システムの確立

予備研究の結果、尿流測定検査における尿流曲線の波形に注目して、尿流波形データをニューラルネットワークに訓練させ、正常/DU/BOO/DU + BOO の分類に有用な膀胱出口部閉塞度指数 (bladder outlet obstruction index:BOOI) 排尿筋収縮力指数(bladder contractility index:BCI)を直接算出するモデルを構築した。具体的には、264 名の患者のうち、データが不完全な患者を除いた 256 名 (DU : 79 名、BOO : 112 名、DU+BOO : 65 名) のデータを 10 分割法により 2500 以上のサンプル数に拡張して、下図のようなモデルで診断システムを構築した。直列モデル (追加属性なし)、マルチタスクモデルの 2 つのモデルについてハイパーパラメータ自動最適化フレームワークである Optuna を使用しチューニングを行った結果、データポイントのサンプ

リング時間間隔 t 、第 1 畳み込み層のチャンネル数 c 、隠れ完全接続層の出力ユニット数 d 、AdaGrad の初期学習率をそれぞれ 0.5 秒、16、64、0.016 にチューニングした。



AI 診断システムによって算出された BCI ならびに B00I の値と実際値との散布図を下に示す。BCI と B00I はともに有意な正の相関を示した (BCI: $r = 0.60$, $p < 0.001$, B00I: $r = 0.46$, $p < 0.001$)。DU 患者 79 名のうち、AI 診断システムは 63 名を正しく診断した。B00 患者 112 名のうち、86 名が AI システムにより正しく診断された (表 1 参照)。この AI システムによる DU 診断の感度と特異度はそれぞれ 79.7% と 88.7%、B00 診断の感度と特異度はそれぞれ 76.8% と 84.7% であった。

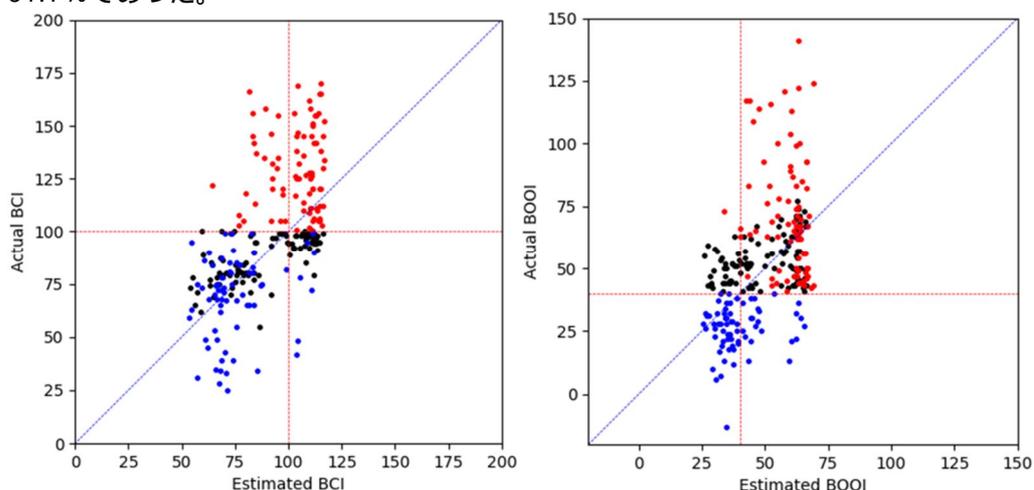


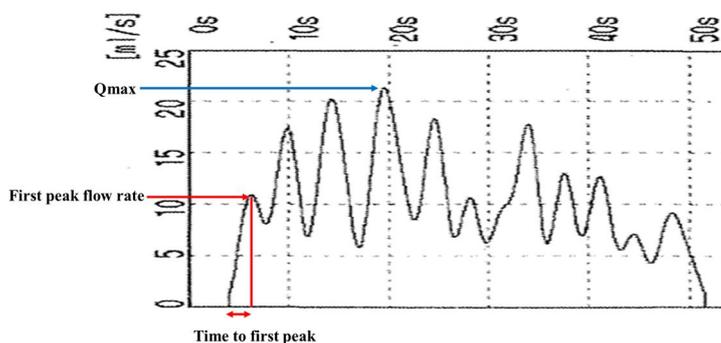
表 1 DU、B00、DU+B00 の実際の診断結果と AI 診断結果

Actual diagnosis	n	AI diagnosis		
		DU n (%)	BOO n (%)	DU+B00 n (%)
DU	79	63 (79.7%)	7 (8.9%)	9 (11.4%)
BOO	112	3 (2.7%)	86 (76.8%)	23 (20.5%)
DU+B00	65	17 (26.2%)	15 (23.1%)	33 (50.8%)

また、新規実臨床症例 25 名 (平均年齢 70.3 歳、平均 B00I 45.3、平均 BCI 93.8、DU : 10 名、B00 : 12 名、DU+B00 : 3 名) を用いて AI システムと泌尿器科医の診断精度を比較したところ、泌尿器科医の平均診断精度は 56% であったのに対し、AI システムのそれは 84% であり、AI システムの診断精度は、泌尿器科医よりも有意に高かった。新規症例における DU 診断に対する AI システムの感度と特異度はそれぞれ 80% と 100%、B00 診断に対する感度と特異度はそれぞれ 91.7%

と 84.6% であり、実臨床での応用化が可能な結果であった。

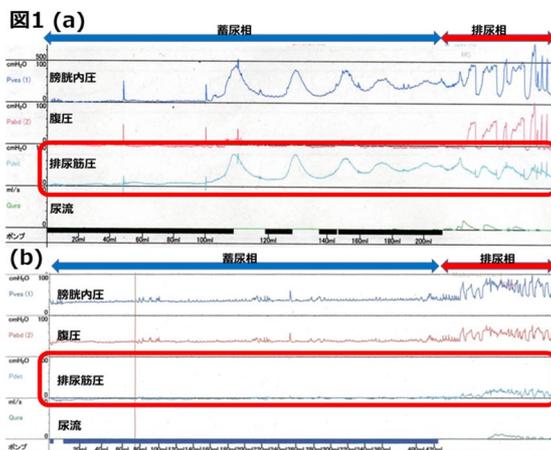
さらに、我々が開発した下部尿路症状の非侵襲的診断モデルにおける判断根拠の可視化に関する検討も行った。機械学習の広がりに伴い予測精度を高めることに加えて、Fairness (公平性)、Accountability (説明責任)、Transparency (透明性) の3つの価値が求められるようになっており、特に、医療診断のような問題発生時に影響が大きい業務では、利用者が理解できる形で機械学習モデルの判断における根拠を提示できることが必要となる。これにより、機械学習モデルの説明責任を果たすことができ、透明性を高めることができるため、推論結果に対する信頼度が向上すると思われる。今回、Crabbeらによって近年提案された Dynamask の手法を用いて、診断モデルの判断根拠の可視化を行った。その結果、尿流波形の全体的な波形に加えて、尿流波形の第一ピークまでの波形が、その診断根拠に関連していることが明らかになった。この結果をもとに、治療歴のない新規男性 266 名を対象に、AI 診断システムの判定根拠を解析して選択した4つの尿流測定パラメータ (第1ピーク流量、第1ピークまでの時間、第1ピークまでの勾配、第1ピーク流量と最大流量の比 [Q_{max}]) を含む自覚的・客観的パラメータを比較した。DU 群 (70 人、26.32%) と非 DU 群 (196 人、73.68%) において、尿流波形の最初のピークフローに関するほとんどのパラメータは、DU 群で有意に低かった。多変量解析では、第1ピーク流量の低下と第1ピーク流量の Q_{max} に対する比の低下が DU を予測する有意なパラメータとなった。ROC 解析では、 Q_{max} に対する第1ピーク流量の比が最も高い曲線下面積 (0.848) を示し、カットオフ値を 0.8 として、DU 診断に対する感度は 76%、特異度は 83% であった。



今回の検討により、より透明性の高い形で、尿流測定検査を用いた下部尿路機能障害システムの有用性、妥当性が確立されたと考えられた。

DU 症例の尿中オミックス解析による新規バイオマーカーの探索

DU に対するバイオマーカーの検索については、DU のタイプにより、その尿中で検出されるタンパク質が異なることが判明した。DU 症例では、蓄尿期に下図のように、蓄尿障害を伴うタイプと、伴わないタイプに分類され、知覚低下をともなった DU 症例において、尿中 Ezrin、尿中 Moesin の増加が観察された。一方、蓄尿障害を伴う DU 症例では、特徴的な代謝物質、タンパク質の同定は困難であった。また DU 全体症例で、血中アディポネクチン、酸化ストレスマーカーである d-ROM が、BOO 症例、正常下部尿路機能症例と比較して有意に低いことが判明した。これらのオミックス情報が今後の下部尿路機能障害診断に有用である可能性が見い出せた。



DU の UDS では、(a) 蓄尿相の過活動を伴うタイプや、(b) 尿意知覚の低下した低活動タイプなど多様なパターンを示す

最後に、本研究における成果として、通常侵襲的検査を行わないと得られない B00、DU の診断について、AI 技術を用いて、非侵襲的検査である尿流測定検査から、高い精度で診断可能なシステムを構築することができた。また今後の更なる検討を必要とするが、プロテオームやメタボロームなどで下部尿路機能障害を診断可能なことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsukawa Y, Kameya Y, Takahashi T, Shimazu A, Ishida S, Yamada M, Sassa N, Yamamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of an artificial intelligence diagnostic system for lower urinary tract dysfunction in men.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1143-1148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14661	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 Matsukawa Yoshihisa, Naito Yushi, Ishida Shohei, Matsuo Kazuna, Majima Tsuyoshi, Gotoh Momokazu	4. 巻 42
2. 論文標題 Two types of detrusor underactivity in men with nonneurogenic lower urinary tract symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 73-79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nau.25044	査読の有無 無
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 Matsukawa Yoshihisa, Funahashi Yasuhito, Gotoh Momokazu	4. 巻 29
2. 論文標題 Validation and clinical utility of the diagnostic criteria for detrusor underactivity in men proposed by the Japanese Continence Society	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 595-596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14823	査読の有無 無
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 Ishikawa Tomohiro, Matsukawa Yoshihisa, Naito Yushi, Ishida Shohei, Majima Tsuyoshi, Gotoh Momokazu	4. 巻 41
2. 論文標題 Adiponectin can be a good predictor of urodynamic detrusor underactivity: a prospective study in men with lower urinary tract symptoms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1117-1124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00345-023-04341-y	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松川宜久
2. 発表標題 内圧尿流検査による排尿筋低活動の診断
3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihisa Matsukawa
2. 発表標題 Underactive bladder and Urodynamic study
3. 学会等名 The 15th Pan-Pacific Continence Society Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松川宜久	4. 発行年 2022年
2. 出版社 リッチヒルメディカル	5. 総ページ数 243
3. 書名 Urology Today	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 診断支援プログラムおよび診断支援装置	発明者 松川宜久、山本徳則、亀谷由隆、野田久雄、高橋友一、山	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、2020-093454	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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	山本 徳則 (Yamamoto Tokunori) (20182636)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	
研究分担者	亀谷 由隆 (Kameya Yoshitaka) (60361789)	名城大学・理工学部・准教授 (33919)	

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