

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12657

研究課題名（和文）心外膜下脂肪量および脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築

研究課題名（英文）Machine Learning Model for Prediction of Ischemic Heart Disease Focusing on Epicardial Adipose Tissue and Fatty Liver

研究代表者

弓場 充（Yuba, Mitsuru）

早稲田大学・総合研究機構・その他（招聘研究員）

研究者番号：50875367

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：患者基本情報に加えて冠動脈X線CT画像から得られる脂肪肝の有無及び心外膜下脂肪量を学習データとした、虚血性心疾患を診断できる機械学習モデルの構築に取り組んだ。本研究において、患者基本情報に加えて脂肪肝の有無を学習させた場合に顕著な診断精度の向上が見られたこと、心外膜下脂肪量の情報を加えると精度が低下したことから、心外膜下脂肪量の情報と比べて、脂肪肝の有無に関する情報の方が虚血性心疾患のリスク因子として重要である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、虚血性心疾患の新たなリスク因子として着目されている心外膜下脂肪量及び脂肪肝の有無を学習させた機械学習モデルの有用性を検証した研究である。これまで、虚血性心疾患のリスク因子を定量化する手法や重要度に関する研究が行われてきたなかで、両因子を機械学習させて比較した研究は存在しなかった。本研究の結果は冠動脈X線CT検査から得られる情報の中でも脂肪肝の情報が虚血性心疾患のリスク因子としてより有益であることを示すものであり、虚血性心疾患の早期発見・早期治療介入実現に向けた一助となりうると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We have worked on the construction of a machine learning model that can diagnose ischemic heart disease using the presence or absence of fatty liver and the amount of epicardial adipose tissue obtained from coronary artery X-ray CT images in addition to basic patient information as training data. In this study, a significant improvement in diagnostic accuracy was observed when the presence or absence of fatty liver was learned in addition to the basic patient information, and the accuracy decreased when information on epicardial adipose tissue was added, indicating that information on the presence or absence of fatty liver may be more important as a risk factor for ischemic heart disease compared to information on epicardial adipose tissue. This indicates that information on the presence of fatty liver may be more important as a risk factor for ischemic heart disease than information on epicardial adipose tissue.

研究分野：医工学

キーワード：機械学習 虚血性心疾患 脂肪肝 心外膜下脂肪組織

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患は世界の死因の第一位であることから早期発見・早期治療介入が重要であり、リスク因子に関する多くの疫学研究が行われてきた。近年、虚血性心疾患の新たなリスク因子として冠動脈 X 線 CT 画像から得られる心外膜下脂肪組織量および脂肪肝の有無が注目されている。心臓周囲に沈着する心外膜下脂肪は炎症やケミカルメディエーターを介して冠動脈に悪影響を及ぼし、冠動脈硬化症の病態形成に関与していると報告されている。そのため深層学習技術を用いて冠動脈 X 線 CT 画像から自動的に心外膜下脂肪量を定量評価する研究も進められており、日常診療における心外膜下脂肪の重要性は今後も増していくと考えられる。また、肝臓周辺に付着する内臓脂肪により炎症を惹起し、肝硬変を引き起こす脂肪肝についても、肝臓病変だけでなく冠動脈疾患発生確率を高めると報告されている。このようなリスク因子を特定する大規模なコホート研究はこれまで数多く実施されてきた。その中で、コホート研究により蓄積されたデータと機械学習技術を組み合わせることで高精度に発生リスクを推定する研究が盛んに行われている。

先行研究において、心外膜下脂肪に着目した機械学習モデルでは、提案したモデルが ASCVD および CAC スコアの予測精度と比較して有意に高く、AUC は 0.82 [0.78-0.87]であったと報告されている。脂肪肝を用いた機械学習モデルでは、従来のリスクファクターや遺伝子情報に加えて脂肪肝の情報を学習させることで CVD 発生の予測性能は 0.849 と高い値を示したと報告されている。しかし、これまで心外膜下脂肪量と脂肪肝の有無をまとめて学習データとして機械学習モデルを構築し診断精度を検証した研究はない。

### 2. 研究の目的

本研究では心外膜下脂肪量と脂肪肝に関する情報を冠動脈 X 線 CT 画像から取得し、患者の基本情報と共に機械学習させることで、心外膜下脂肪量と脂肪肝に関する情報を用いた機械学習モデルの虚血性心疾患の診断精度について評価することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 患者集団

社会医療法人北海道循環器病院において、2018 年 1 月から 2019 年 12 月の 2 年間で冠動脈 X 線 CT 検査 (Revolution, GE Healthcare, USA) を実施した連続 1300 症例を対象とした。次に冠動脈 X 線 CT から肝臓と脾臓の CT 値比が算出可能であった 1088 症例を最終的に組み入れた。当該患者の中で虚血が確認され経皮的冠動脈形成術 (PCI) または冠動脈バイパス術 (CABG) を実施した患者を虚血性心疾患発症群として 384 例、虚血症状がない患者 704 例を後ろ向きに組み入れた。BMI は、体重 (kg) ÷ 身長 (m<sup>2</sup>) で算出し、体表面積は、デュポア式の身長 0.725 × 体重 0.425 × 0.007184 で算出した。糖尿病は、ヘモグロビン A1c 6.5%、または血糖降下剤を処方されていることと定義した。高血圧は、収縮期血圧 130mmHg、拡張期血圧 85mmHg、または抗高血圧薬を処方されていることと定義した。脂質異常症は、LDL コレステロール 140mg/dL、HDL 40mg/dL、トリグリセライド 150mg/dL のいずれかの条件に合致した場合、または脂質異常症改善薬を処方されていることと定義した。本研究は北海道循環器病院の倫理審査委員会の承認を得ている (承認番号: 2021-7)。

#### (2) 心外膜下脂肪量と脂肪肝の測定方法

冠動脈 X 線 CT (Revolution, GE Healthcare, USA) は管電圧 120kV、スライス幅 0.625 mm の条件で撮影された。心外膜下脂肪量は GE 社製の Volume レンダリングソフトを用いて以下の手順に沿って定量測定した。(1) Axial 方向の心臓 CT 画像において左冠動脈主幹部 (LMT) を確認し、そこから頭部側に 15 mm 移動したところを抽出範囲の始点とし、心尖部が確認できなくなるまで Manual で心臓を抽出する、(2) 切り出した画像の CT 値を -200 から -50 に設定し、脂肪部分を強調する、(3) 抽出された脂肪部分は GE 社のワークステーションの volume 機能で定量的に測定する。心外膜下脂肪量の抽出は放射線技師と臨床工学技士の資格を有する 2 名が実施した。

冠動脈 X 線 CT 画像において、肝臓および脾臓の attenuation values (Hounsfield Units) を 10 mm<sup>2</sup> の関心領域において測定した。The liver/spleen (L/S) attenuation ratio は測定値の平均値を用いて算出した。脂肪肝の有無は既報より L/S attenuation ratio が <1 の場合とした。

#### (3) 機械学習モデルの構築

機械学習モデルの構築には Python (ver 2.7.12) を用いた。本研究に組み入れられた 1088 名の患者情報をトレーニングデータ 870 件とテストデータ 218 件に分割し、学習データの構成に応じて 4 種類のモデルを構築し比較した。(1) 患者基本情報のみを学習したモデル、(2) 患者基本情報に加えて脂肪肝の情報を学習したモデル、(3) 患者基本情報に加えて心外膜下脂肪量の情報を学習したモデル、(4) 患者基本情報に加えて心外膜下脂肪量及び脂肪肝の情報も学習したモデルを構築した。さらに、Support Vector Machine (SVM) と Logistic Regression (LR) を採用した場合の精度も比較検証した。このとき SVM の Regularization parameter は 1.0 と設定した。

構築したモデルのパフォーマンスは area under the curve (AUC) を用いて評価を行った。

#### (4) 統計解析方法

連続変数は平均±SD で表記し、スチューデント t 検定で比較した。カテゴリカル変数は頻度 (%) で示し、カイ二乗検定で比較した。相関係数はピアソンの相関係数を用いた。統計学的解析は JMP Pro 15 を用いて実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) 患者集団

組入れられた患者の平均年齢は 70.9±11.2 歳であり、その内 64.6 % は男性であった。心外膜下脂肪量の平均値は 123.6±56.2 cm<sup>3</sup> であった。肝臓、脾臓の CT 値比が 1 未満で脂肪肝を有する患者は 58 % (634/1088) であった。

虚血性心疾患の症状があった患者の内、76.3 % (292/384) が男性であり心外膜下脂肪量を虚血性心疾患無群と比較すると 133.8±64.5 vs 118.0±50.3 で有意に差が見られた (P <0.001)。また、脂肪肝を有する患者の割合も虚血性心疾患あり群では 69 % (265/384) であったのに対し、虚血性心疾患なし群では 52.4 % (369/704) と有意に差が見られ、L/S ratio も虚血性心疾患あり群では虚血性心疾患なし群と比較し有意に低い値を示した (0.97±0.42 vs 1.07±0.51, P <0.001)。さらに、脂肪肝の有無で心外膜下脂肪量を比較した結果、脂肪肝あり群では 129.5±60.3 cm<sup>3</sup> であったのに対し脂肪肝なし群では 115.4±48.8 cm<sup>3</sup> であり、有意な差 (P <0.001) が示された。

#### (2) 心外膜下脂肪量との相関解析

心外膜下脂肪量に対して、BMI および BSA は中等度の相関がみられた (r = 0.287 and 0.360, respectively; both P <0.001)、一方で L/S ratio は心外膜下脂肪量と弱い負の相関を示した (r = -0.100; P = <0.001)。血液検査の値との相関については、トリグリセライドは弱い正の相関を示し (r = 0.166; P <0.001)、HDL 及び LDL は負の相関を示した (r = -0.246 and -0.056, respectively; P <0.001 and P <0.045, respectively)。

#### (3) 機械学習モデルの精度比較

本研究において最も精度が高かったのは、LR において患者基本情報に加えて脂肪肝の情報を学習したモデルであり、その AUC は 0.768 (95% CI: 0.699-0.838) であった。次に精度が高かったのは患者基本情報に加えて心外膜下脂肪量及び脂肪肝を学習させたモデルであり、AUC は 0.763 (95% CI: 0.694-0.833) であった。最も精度が低かったのは患者基本情報に加えて心外膜下脂肪量を学習させたモデルであり、AUC は 0.742 (95% CI: 0.671-0.814) であった。この傾向は SVM モデルでも同様であった。

以上より、冠動脈 X 線 CT 検査から得られる情報の中でも脂肪肝の情報が虚血性心疾患のリスク因子としてより有益であることを示すものであり、虚血性心疾患の早期発見・早期治療介入実現に向けた一助となりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuba. Mitsuru, Yamamoto. Tadashi, Iwasaki, Kiyotaka
2. 発表標題 Construction of Machine Learning Model for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Using Epicardial Adipose Tissue Volume
3. 学会等名 IUPESM World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓場充、岩崎清隆
2. 発表標題 米国におけるAI/ML-based CADの市販後改良に対する評価方法の特徴に関する研究
3. 学会等名 第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓場充, 山本匡, 岩崎清隆
2. 発表標題 心外膜下脂肪量および脂肪肝を用いた虚血性心疾患診断に用いる機械学習モデルの構築に関する基礎的研究
3. 学会等名 第60回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓場充、岩崎清隆
2. 発表標題 米国における市販後に改良を実施したAI/ML-based CAD製品の評価方法に関する研究
3. 学会等名 第24回レギュラトリーサイエンス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓場充、山本匡、岩崎清隆
2. 発表標題 心外膜下脂肪組織量を用いた虚血性心疾患診断に用いる機械学習モデルの構築に関する基礎的研究
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弓場充、岩崎清隆
2. 発表標題 米国におけるTriage/Notification/Detection/Diagnosisを目的としたAI/ML医療機器の性能評価試験の特徴に関する研究
3. 学会等名 第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弓場充、岩崎清隆
2. 発表標題 大腸ポリープ検出用AI CAD製品の性能評価方法に関する日米比較
3. 学会等名 第22回レギュラトリーサイエンス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弓場充、岩崎清隆
2. 発表標題 ソフトウェアの医療機器該当性に関する日米比較
3. 学会等名 第21回レギュラトリーサイエンス研究会
4. 発表年 2021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	岩崎 清隆  (Iwasaki Kiyotaka)  (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授   (32689)	
研究 分担者	坪子 侑佑  (Tsuboko Yusuke)  (40809399)	国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・主任研究官   (82601)	

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