

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10287

研究課題名（和文）深層学習を用いた心不全に対する予後予測モデルの構築

研究課題名（英文）The Construction of A Prognostic Model for Heart Failure in Deep Learning

研究代表者

中村 啓二郎（NAKAMURA, KEIJIRO）

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：20366181

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、心不全データベースから1273人の心不全患者を対象に、連合学習により構築した深層学習モデル、RNNSurv、DeepSurv、および、Cox比例ハザードモデルにより予後予測と精度を評価した。結果、RNNSurvが優れた予測性能を示し、死亡リスクの高い患者群と低い患者群を特定することができた。また、RNNSurvモデルは高いTime-dependent AUCを認め、時間的に変化する共変量からTime-varying Predictorを抽出することが可能であった。予後におけるリスク因子は、リスクレベルや原因によって異なり、個々に特化した治療戦略が必要であることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工知能(AI)を用いたリアルワールドデータ分析が広く行われるようになってきている。人工知能は多層のニューラルネットワークを使用して複雑なデータの中から規則性や特徴を見つけだし、新たな発見をする能力が期待されている。従来の統計手法による解析は、心不全のようなheterogeneousで構成されている集団に対しては、患者背景のばらつきやデータの偏りによって高い精度での解析に困難であったが、本研究においてAIによる予後因子の解析をすることで従来では抽出できなかった因子を高い精度で抽出することが可能であった。本研究の結果は、今後の心不全のデータベース研究および心不全診療において高い臨床的意義が得られた。

研究成果の概要（英文）：Artificial intelligence (AI) is expected to be able to find regularities in complex data and analyze them to find new findings. Real World Data consists of heterogeneous patient groups, which is sometimes difficult to perform multiple regression analysis due to data bias and confounding factors. 1273 heart failure patients were analyzed to predict the outcome from DPC database. The network-based model showed better prediction performance than a deep feed-forward neural network-based model and Cox proportional hazard model in identifying patients with high risk of mortality. AI model demonstrated an improved prognostic prediction performance in consideration of temporal information from time-varying covariates that could assist clinical decision-making. In this study, AI model in heart failure found that significant risk and protective factors of mortality were specific to risk levels and causes of mortality, highlighting the demand in an individual-specific clinical strategy.

研究分野：循環器 心不全 人工知能

キーワード：心不全 予後因子 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は世界でも類を見ない超高齢社会を迎えており、近年、高齢者の慢性心不全の増加が社会的問題となっている。高齢者心不全の症例の特徴として、心機能低下や腎機能低下、呼吸器疾患、心臓弁膜症、心房細動など複雑な病態を呈しており、さらには身体能力の低下 (ADL 低下) や独居など、社会背景の差が極めて大きいという問題がある。

一方、2003 年より DPC (診断群包括分類 ; Diagnosis Procedure Combination) に基づく医療政策が開始され、DPC データを用いた臨床診療の調査が行われている。DPC のデータは、医療費や入院期間、死亡や転帰、さらに患者の生活強度などの多くの重要な医学情報を含んでいることから、医療分野におけるデータベースとして期待されている。

このようなデータベースを使用した観察研究は、リアルワールドデータとして実臨床に近い患者集団であるため、重要なエビデンスとなり得る。しかし、心不全を対象とした臨床研究は、高齢者を中心として複雑な病態を呈しており、統計的な交絡因子による相互相関の影響を回避するために大規模なデータベース研究が推奨される。

近年、深層学習を用いて心不全の予後予測を行う研究が注目されており、欧米を中心に臨床データの予後予測の解析が行われているが、日本においては未だ報告されていない。

2. 研究の目的

人工知能 (AI) を用いたリアルワールドデータ分析が広く行われるようになってきている。人工知能は多層のニューラルネットワークを使用して複雑なデータの中から規則性や特徴を見つけだし、新たな発見をする能力が期待されている。一方、従来の統計手法による解析は、心不全のような heterogeneous で構成されている集団に対しては、患者背景のばらつきやデータの偏りによって高い精度での解析に困難であることが予想される。

本研究の目的は、(1) DPC データを中心としたデータベースから深層学習を構築して心不全の予後予測を行うこと。(2) 従来の統計手法で得られた結果と深層学習で得られた結果と比較検証する事で、深層学習モデルの妥当性や有用性、その差異を明らかにすること。(3) 患者の ADL の低下や入院期間の延長、医療費の増大に与える影響についても深層学習モデルを用いて解析を行うこと。(4) 退院後の臨床データを用い、今後の心不全の発症 (次年の心不全入院) の特徴や増悪因子を予測することである。

3. 研究の方法

DPC データベースを中心に東邦大学医療センター大橋病院で 2016 年 ~ 2020 年に心不全で入院となった重複症例を除いた 5 年間の患者データベースを構築、教師なし学習を用い、入力データのエンコードをさせ、深層ニューラルネットワークを用いてデータを学習する事により主要イベントに対する予後因子、患者 ADL の悪化因子、医療費増大因子の予測を行う。同時に後ろ向きコホートによる統計解析を行い、同様に主要イベントに対する予後因子や患者 ADL の悪化因子、医療費増大因子の予測を検証する。

4. 研究成果

心不全の予後において Machine Learning によりリスクの層別化を行った。結果、3つの患者 group (phenotype)が同定され、年齢(80歳以上、73歳以下)とクレアチニンクリアランス(20ml/min以下、28ml/min以上)が上位2つの最も重要なリスク予測因子として同定され(図1、図2)、以上の結果は、Life.2022 May 24;12(6):776.doi:10.3390/life12060776.に掲載された。

図1

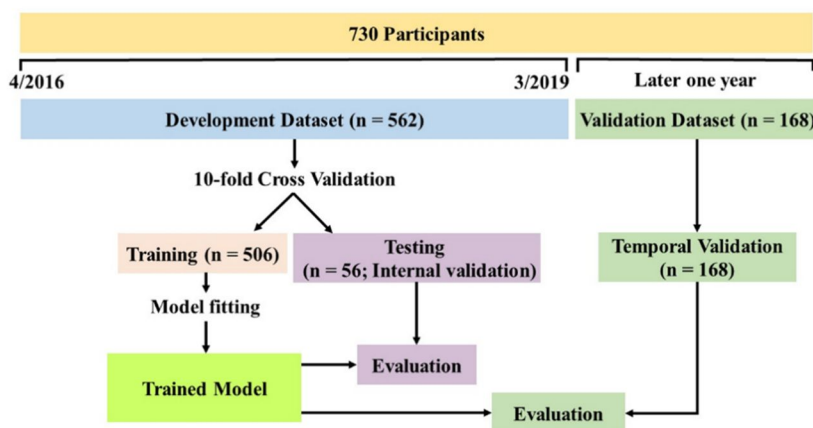


図2 a

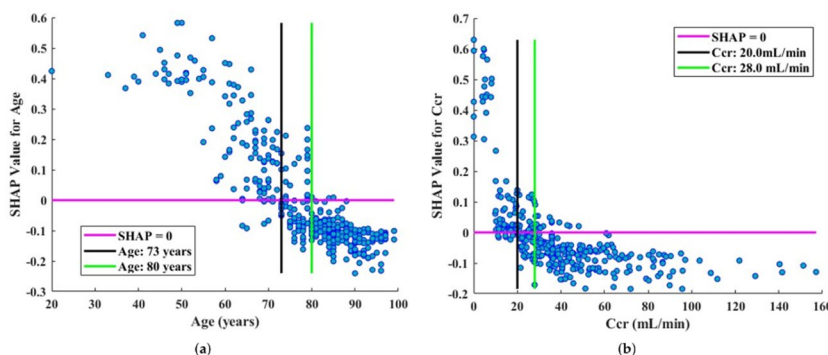


図2 b

Variables and Cutoff Values	Hazard Ratio	p Value
Age < 73 years	0.28 (0.13-0.58)	<0.001
Age > 80 years	2.22 (1.40-3.55)	<0.001
Ccr at discharge < 20 mL/min	3.63 (2.34-5.63)	<0.001
Ccr at discharge > 28 mL/min	0.35 (0.22-0.55)	<0.001

さらに心不全データベースから 1273 人の心不全患者を対象に、連合学習により構築した深層学習モデル Recurrent neural network (RNNSurv)、deep feed-forward neural network(DeepSurv)および Cox 比例ハザードモデル(CPH)によりアウトカム(全死亡、心血管死)について、それぞれの予後予測と精度を評価した。結果、RNNSurv が優れた予測性能を示し(C-index . 全死因死亡率 : 0.839 vs. 0.755 vs. 0.762; 心血管死亡率 : 0.822 vs. 0.719 vs. 0.768) 死亡リスクの高い患者群・低い患者群を特定するができた。また、

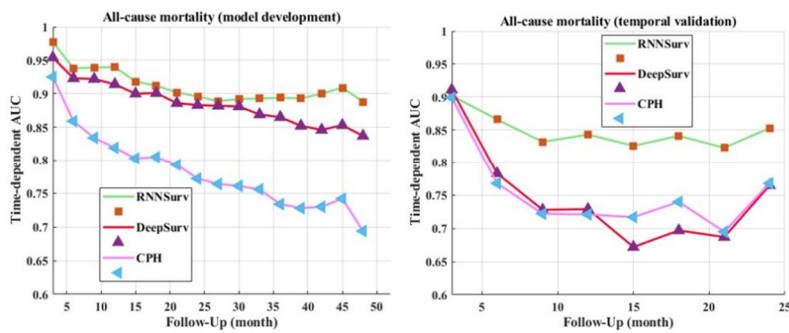
RNNSurv モデルは高い Time-dependent AUC を認め、時間的に変化する共変量から Time-varying Predictor (eGFR, SBP, DBP, HR, Low ADL) を抽出することが可能であった。

本研究により、予後における重要なリスク因子と保護因子は、統一されたものではなくリスクレベルや原因によって異なり、個々の患者群に特化した治療アプローチが必要であることを強調された。リアルワールドデータ分析に対して深層学習いわゆる AI が画一的なアプローチになる可能性が示された。

図 3 a

Model	Model Development (10-Fold Cross Validation)	Validation	All of the Data	Predictors
RNNSurv	Train: 0.820 ± 0.022 Test: 0.807 ± 0.057	0.809 ± 0.022 (RNNSurv vs. DeepSurv: p value < 0.001; (RNNSurv vs. CPH: p value < 0.001.)	Development: 0.890 Validation: 0.839	Invariant predictors: Age, length of stay, IHD, NYHA at discharge, frailty, LVEF, TR, ACEi/ARB, NT-proBNP, HGB; Time-varying predictors: eGFR, SBP, DBP, HR, low ADL
DeepSurv	Train: 0.818 ± 0.033 Test: 0.783 ± 0.066	0.762 ± 0.022	Development: 0.872 Validation: 0.755	Age, length of stay, IHD, LVEF, RVSP, HGB, ACEi/ARB, IDL, NT-proBNP, (NYHA, eGFR, SBP, DBP, HR, low ADL) at discharge
CPH	Train: 0.768 ± 0.010 Test: 0.754 ± 0.069	0.764 ± 0.002	Development: 0.767 Validation: 0.762	Length of stay, IDL, ACEi/ARB, NT-proBNP, (NYHA, eGFR, SBP, low ADL) at discharge

図 3 b



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Zhou Xue, Nakamura Keijiro, Sahara Naohiko, Asami Masako, Toyoda Yasutake, Enomoto Yoshinari, Hara Hidehiko, Noro Mahito, Sugi Kaoru, Moroi Masao, Nakamura Masato, Huang Ming, Zhu Xin	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploring and Identifying Prognostic Phenotypes of Patients with Heart Failure Guided by Explainable Machine Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 776 ~ 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life12060776	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 Nakamura Keijiro, Zhou Xue, Sahara Naohiko, Toyoda Yasutake, Enomoto Yoshinari, Hara Hidehiko, Noro Mahito, Sugi Kaoru, Huang Ming, Moroi Masao, Nakamura Masato, Zhu Xin	4. 巻 12
2. 論文標題 Risk of Mortality Prediction Involving Time-Varying Covariates for Patients with Heart Failure Using Deep Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2947 ~ 2947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12122947	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中村 啓二郎, 朱 欣, 原 英彦, 葉山 裕真, 諸井 雅男, 廣井 透雄
2. 発表標題 循環器診療におけるAIの役割 Real World Data分析におけるAIの役割
3. 学会等名 第71回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 啓二郎 (東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科)
2. 発表標題 Is AI completely One-size-fits-all approach for analyzing Real World Data
3. 学会等名 日本循環器学会 (国際学会)
4. 発表年 2023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	朱 欣 (Zhu Xin) (70448645)	会津大学・コンピュータ理工学部・上級准教授 (21602)	

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