

## 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について

研究分担者 金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部長

### 研究要旨

難治性神経難病の多くは、診断に苦慮することが多く、結果として確定診断に至ることが送れることで、受けられる公的サービスを逃すリスクを有している。平成 27 年より難病法が施行され、全国一律での指定難病の診断が要求されるが、必ずしも一致を見ない。加えて、神経内科の少ない地域においては、確定診断に結びつけることは難しい。本研究では、診断基準の策定に必要なかつ十分な要素は何か、過去の症例データベースをニューラルネットワークにより解析させることで、専門医の診断と人工知能の診断が合致するものとし、ないものに区分し、統計比較することにより、有意に影響する因子を明らかにするものである。初年度においては、ニューラルネットワークの開発を行い、国データベースに登録のあった運動失調症症例を用いて検証を行った。

### A. 研究目的

我々は、わが国の希少・難治性疾患の予後評価指標の確立に向けて、平成 22 年度より特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録された疾患データベースの利用承認（健疾発 0708 第 1 号。平成 22 年 7 月 8 日）を受け、神経難病の加イワイルト・ヤコブ病(CJD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、もやもや病、脊髄小脳変性症(SCD)、多系統萎縮症(MAS)を対象に予後評価指標の探索を進めてきたところである。この中で、CJD の予後評価指標として初診時における小脳症状、精神症状の有無がアウトカムとしての無動無言に至る期間を著しく短縮することを見出した（Euro. J. Neurology, 2016）。また、ALS の予後評価指標として初診時の筋電図における頸部、体幹の脱神経所見が早期の重症化と有意に関連することを報告した（Intractable & Rare Disease Res, 2015）。この中で明らかとなってきた事は、疾病登録における項目選択の重要性であり、診断基準に紐付けされた項目の設定が予後解析に極めて重要であることを指摘した（Neurol Med Chir.2017）。さらに、SCD、MAS の解析の中で新たな疾患概念である“特発性小脳失調症(ICA)”という概念を当てはめることで、SCD、MAS に該当する集団の中から ICA に含まれる集団を抽出

できた。このように診断基準とは、経験則から

ある疾病集団を定義づけるものであるが、人工知能（Deep Learning）に 家族歴、臨床所見、検査所見、投薬、ADL 等のデータセットをあてはめることで、どの項目が診断基準としてふさわしいか、確率値で示すことが可能となる。本研究では、厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、人工知能を用いて診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにする。

### B. 研究方法

2004 年度から 2008 年度まで厚生労働省特定疾患調査解析システムに登録のあった脊髄小脳変性症(SCD)の新規登録症例 6,498 件、多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,949 例のデータクリーニングを行い解析用のデータベースを構築した。初年度においては、試行的に初発症状、発病様式・経過、神経学的初見、画像所見、生活状況、治療の各項目(SCD 33 項目、MSD 54 項目)をニューラルネットワークに入力し、アウトプットとして SCD(その他を除く 10 疾患)、MSA(その他を除く 3 疾患)を設定した。また、各項目の重みづけについては、厚生労働省における診断基準を

用いた。

#### (倫理面への配慮)

厚生労働省健康局難病課より利用承認を得た(健疾発0708第1号。平成22年7月8日)。

### C. 研究結果

多系統萎縮症(3病型)に関して、人工知能による検証を行い、多系統萎縮症に関してデータ欠損値の多い画像診断の有無で、診断確定率の影響を把握している。この中で、画像所見無しの場合、病型別にSND64%、SDS 0%、OPCA85%であったが、有りの場合、SNDとOPCAは90%、SDSは70%まで向上した。すなわち多系統萎縮症における画像診断の有無が大きく関与することが認められた。一方で、脊髄小脳変性症(5病型)に関しては、画像診断の結果の有無にかかわらず、常劣型は0%の確定率にとどまるなど、疾患毎で大きく異なる結果となっている。

### D. 考察

本研究は、国レベルでの疾病登録情報を用いて運動失調症の病態を明らかにするものであり、これまでは記述疫学により、運動失調症を構成する脊髄小脳変性症と多系統萎縮症に関して特定疾患調査解析システムに登録された症例情報を用いて解析を試みたところである。今年度においては、これらの情報を用いて診断項目のどの要素が確定診断に大きく関与するのか、ニューラル型人工知能(Chainer(<https://chainer.org>))を用いて検証を行った。この中で、ニューラルネットワークの構造が2層では解を得ることができず、3層にしてはじめて解を得ることができた。とりわけ、各項目に関して空白が多く、データクリーニングにより一部の疾患については100例に満たないものも生じる等、稀少な疾患に関しては十分な人工知能に対する学習効果を得ることができず、神経内科医による診断との乖離が認められた。この傾向は、脊髄小脳変性症で顕著で、とりわけ遺伝子診断の結果が確定診断に大きく影響し、画像、身体所見等の情報のみから確定診断に導ける症例はなかった。一方で、多系統萎縮症においては、人工知能による診断正答率が、SND 97%、SDS 70%、OPCA 88%と必ずしも学習可能な症例数が多いほうが、診断正答率が高いとは言えず、疾患の特性もあるものと思わ

れた。とりわけ、SDSは70%が正答であったが、各15%の確率でSND、OPCAと診断された。現在、これらの診断に乖離のあった症例を正答した症例と比較することで、どの診断項目が、診断を有意に左右するのか検証を進めている。

### E. 結論

運動失調症を人工知能エンジンにより解析を試みた。診断正答例と診断乖離例を比較することで診断に影響をもたらす因子を抽出する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1.論文発表

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 2017;57(1): pp1-7.
- 2) 金谷泰宏、市川 学. 医療白書 2017-2018年版 AI が創造する次世代型医療. 東京. 独立行政法人情報処理推進機構 AI 白書編集委員会. 2017, pp34-39.

#### 2.学会発表

- 1) Tomita N, Mano S, Nakagawa Y, Kanatani Y. Severity of Kidney Disease In Systemic Lupus Erythematosus. *Value in Health* 2017; 20(9): A492.
- 2) 松島 理明, 佐久嶋 研, 矢部 一郎, 金谷泰宏, 伊藤 陽一, 松岡 健, 片山 隆行, 上杉 春雄, 佐光 一也, 武井 麻子, 下濱 俊, 佐藤 典宏, 菊地 誠志, 佐々木 秀直. 北海道における多系統萎縮症レジストリ研究:HoRC-MSA2014-2017. *臨床神経学*, 57 巻 12 号 2017, pp813.

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

#### 1.特許取得

なし

#### 2.実用新案登録

なし

#### 3.その他