

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、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、神経難病の加イツェルト・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

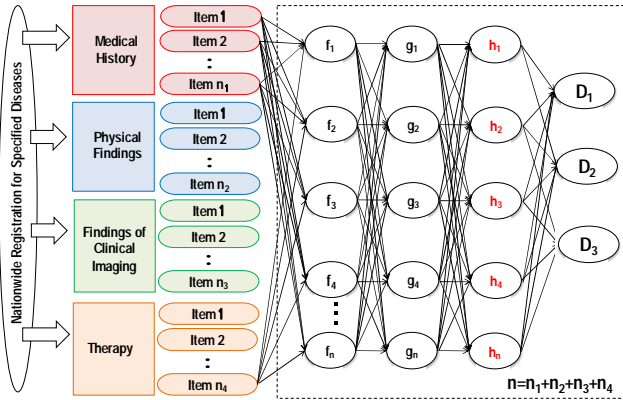
Chir.2017)。さらに、SCD、MAS の解析の中で新たな疾患概念である“特発性小脳失調症(ICA)”という概念を当てはめることで、SCD、MAS に該当する集団の中から ICA に含まれる集団を抽出できた。このように診断基準とは、経験則からある疾病集団を定義づけるものであるが、人工知能(Deep Learning)に1)家族歴、2)臨床所見、3)検査所見、4)投薬、5)ADL等のデータセットをあてはめることで、どの項目が診断基準としてふさわしいか、確率値で示すことが可能となる。本研究では、厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、人工知能を用いて診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにする。

B. 研究方法

試行的に1)初発症状、2)発病様式・経過、3)神経学的初見、4)画像所見、5)生活状況、6)治療の各項目をニューラルネットワーク(図1)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。

図 1 ニューラルネットワークの構造



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多系統萎縮症 (MSA) の新規登録症例 4,949 例、脊髄小脳変性症 (SCD) の新規登録症例 6,498 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。

図 2.1 MSA 症例の解析の流れ

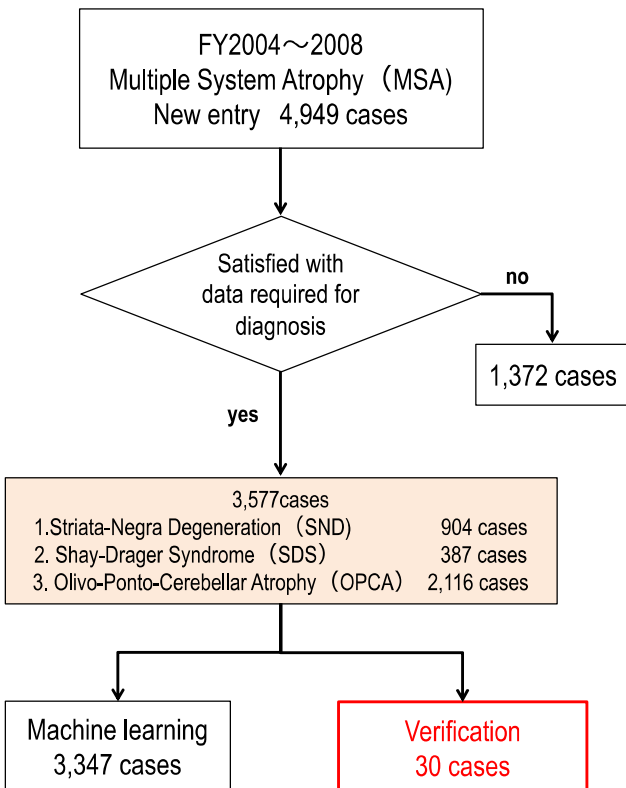
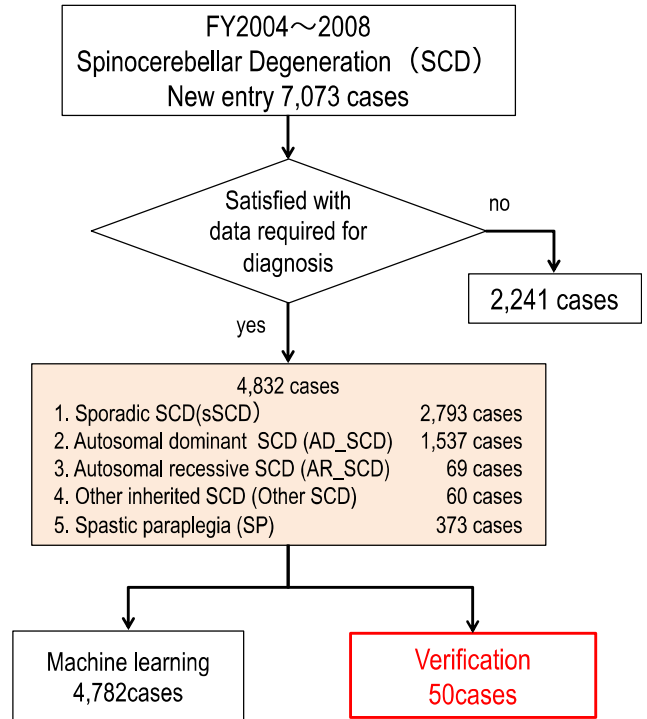


図 2.2 SCD 症例の解析の流れ



(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。

表 1 MSA 症例に対する AI による診断確率

Diagnoses by reviewing committee	n	Diagnostic probability estimated by AI		
		SND	SDS	OPCA
SND	n=10	0.97 ± 0.03	0.02 ± 0.02	0
SDS	n=10	0.15 ± 0.06	0.71 ± 0.08	0.14 ± 0.06
OPCA	n=10	0.12 ± 0.12	0.01 ± 0.01	0.88 ± 0.13

表 2 に示すとおり、sSCD、AD_SCD、SP の診断確率はそれぞれ、0.965、0.96、0.83 と極めて高い値が得られた。しかしながら、AR_SCD、

Other_SCD の診断確率は 0.04、0.03 と極めて低い値を示した。さらに、これらの症例は、家族歴に関する情報を全て入力されているにも関わらず sSCD、AD_SCD に分類されることが示された（表 3）。

表 2 SCD 症例に対する AI による診断確率

Diagnoses by reviewing committee		Diagnostic probability with AI				
		sSCD	AD_SCD	AR_SCD	Other_SCD	SP
sSCD	n=10	0.95 ± 0.07	0.04 ± 0.06	0.00	0.00	0.00
AD_SCD	n=10	0.09 ± 0.26	0.86 ± 0.30	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.04
AR_SCD	n=10	0.30 ± 0.34	0.38 ± 0.22	0.04 ± 0.07	0.04 ± 0.03	0.19 ± 0.23
Other_SCD	n=10	0.34 ± 0.39	0.60 ± 0.35	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.06
SP	n=10	0.09 ± 0.21	0.07 ± 0.19	0.00 ± 0.03	0.00 ± 0.02	0.83 ± 0.31

表 3 各症例別の診断確率

Diagnosis by reviewing committee	Diagnostic probability with AI					Diagnostic probability with AI				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1		0.026	0.004	0.002	-0.010	2	0.044	0.029	0.038	0.012
1		0.073	0.008	0.003	0.022	2	-0.016	0.003	0.020	-0.005
1		0.105	-0.004	-0.009	-0.021	2	-0.066	0.033	0.037	-0.002
1		-0.009	0.007	-0.003	0.001	2	-0.056	-0.001	-0.009	-0.069
1		-0.098	-0.004	-0.016	-0.014	2	0.566	0.030	0.021	0.018
1		0.032	0.011	0.007	-0.008	2	0.626	0.050	0.032	0.073
1		0.056	-0.006	0.000	0.000	2	-0.124	0.017	0.034	0.008
1		0.094	0.009	0.007	-0.006	2	0.056	0.007	0.025	-0.011
1		0.113	0.027	0.013	0.007	2	-0.176	-0.046	0.022	0.043
1		0.028	0.004	-0.005	-0.002	2	-0.014	0.025	0.025	0.031
3	-0.176	0.303		0.126	0.497	4	0.125	0.739	0.067	0.017
3	0.664	0.326		0.021	-0.092	4	0.055	0.901	0.009	-0.008
3	0.262	0.257		0.029	0.253	4	0.380	0.492	0.065	0.008
3	0.196	0.095		0.023	0.611	4	0.769	0.225	-0.014	0.013
3	0.118	0.660		0.023	0.082	4	-0.012	0.991	-0.029	0.040
3	0.869	0.078		0.009	0.030	4	0.102	0.830	0.011	0.035
3	0.656	0.222		0.021	0.047	4	0.095	0.802	0.045	0.008
3	0.184	0.770		0.021	-0.045	4	0.111	0.851	0.025	-0.015
3	0.400	0.465		0.029	0.054	4	0.507	0.345	0.059	0.048
3	-0.220	0.591		0.062	0.426	4	1.301	-0.151	0.089	-0.184
5	-0.179	0.066	0.051	0.018						
5	0.315	-0.118	0.020	0.004						
5	0.233	0.100	0.060	0.019						
5	0.058	-0.096	-0.005	0.000						
5	0.092	0.030	-0.022	-0.034						
5	-0.271	0.313	-0.037	0.011						
5	0.068	-0.086	0.004	-0.001						
5	0.130	-0.019	-0.017	-0.012						
5	0.507	0.522	0.009	-0.012						
5	-0.017	-0.033	0.016	-0.001						

D. 考察

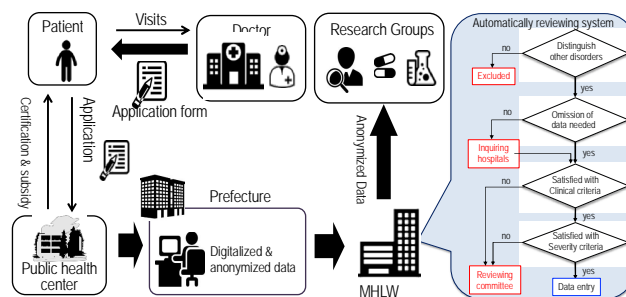
人工知能は、高い精度で SND、OPCA、sSCD、AD_SCD、SP の診断を下すことができた。とりわけ、家族性 SCD の確定診断を行うには遺伝子検査が必須であるが、機械学習を用いることで AD_SCD を正確に診断できた。本研究成果は、典型的な遺伝性疾患を人工知能により正確に分類できることが明らかとなった。

一方で、いくつかの亜型については、低い診断確率となったが、この背景に診断の鍵となる検査項目の欠損値が少なからず影響したものと考えられた。

E. 結論

これら希少神経疾患は、様々な要因が関わることから診断基準は、症例が増えるに従い、適宜見直されることとなる。本研究では、これら典型的な症例を機械学習させることで正確に疾患を分類できることが示された。図 3 に特定疾患治療研究事業における診断制度の向上の一端として自動診断アルゴリズムを搭載していたが、本研究成果である人工知能による機械学習を用いることでその精度をさらに向上できることを示した。

図 3 特定疾患調査解析システムの概要



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kanatani Y, Mizushima H. National registry of designated intractable diseases in Japan: Present status and future prospects. Japan-Korea Joint Session of the 92th annual meeting of the Japanese pharmacological society. March 16, 2019, Osaka, Japan.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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