

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)
総括研究報告書

機械学習を活用した診療情報の体系的な把握・分析に基づく、疾患との新たな関連性を発見するための研究

研究代表者 金谷 泰宏 国立保健医療科学院・健康危機管理研究部

研究要旨

稀少疾患は、症例が少ないが故に疾患概念を構築することが難しい。わが国においては平成 13 年度より全国規模で稀少疾患に関する患者情報を登録する特定疾患調査解析システムより症例の集積が行われてきた。本研究においては、これらデータベースを用いて人工知能による機械学習を試みることで、症例数が少なく、臨床所見、画像診断、遺伝子診断を総合的に組み合わせることで正確な診断が得られる多系統萎縮症(MSA)、脊髄小脳変性症(SCD)を取り上げ、人工知能による診断プロセスの妥当性について検証を試みた。また、腎臓疾患についても初診時における臨床所見と検査所見から重症化の可否との推計が人工知能で可能となるかについて検証を試みた。人工知能による MSA の診断結果に関する検証では、SND 及び OPCA はほぼ人工知能の診断結果と専門医の判定は一致することが認められた。一方で、MSA のうち SDS において専門医との診断一致率が有意に低い状況について、シェロング試験データの追加を行うとともに、診断制度の向上に向けたモデルの検証と診断に大きく影響する項目について検証を試みた。

分担研究者

市川 学	芝浦工業大学 システム理工学部 環境システム学科 准教授
矢部一郎	北海道大学大学院 神経内科学教室 准教授
鈴木裕介	順天堂大学医学部 大学院医学研究科 腎臓内科学講座 教授
佐藤洋子	防衛医科大学校 防衛医学研究センター 医療工学研究部門 助教
嶋澤るみ子	東海大学医学部 臨床薬理学 教授

関連性が高い項目を明らかにする。特に、早期における診断が困難とされる神経疾患、腎臓疾患を取り上げ、専門医による診断と人工知能による診断との乖離を検証するものである。これらの検証を踏まえ、専門医以外により提供された診療情報から確実に対象となる疾患を絞り込めるプログラムを開発し、都道府県等での実装を目指す。

B. 研究方法

B.1 研究計画

初年度においては、厚生労働省における特定疾患治療研究事業によって収集されたデータベースを活用し、機械学習プログラムを利用して神経難病のうち MSA を、腎臓疾患として顕微鏡的多発血管炎を対象として調査票における登録項目と確定診断との関係性について検討を行う（市川）。さらに、機械学習によって得られた各項目間の関連性について共分散構造分析を用いて検証を行う（金谷）。欧米の登

A. 研究目的

本研究は、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

録項目を参考に神経疾患及び腎臓疾患の病態把握に向けたミニマムデータセットを作成する（鈴木、佐藤）。北海道大学病院においては、Hokkaido Rare diseases Consortium for MSA (HoRC-MSA)を用いて人工知能による診断プログラムの妥当性の検証を行う（矢部、金谷）。

また、ミニマムデータセットを用いた腎臓領域における症例データベースの構築を行うとともに、他の腎疾患を伴う膠原病を対象を広げる（鈴木、金谷）。2年目においては、初年度における機械学習の結果を踏まえ、神経疾患（14疾患）及び腎臓疾患（3疾患）を対象とした診断プログラムの構築を行う（市川）。さらに、機械学習により登録項目の妥当性を検証し、神経疾患及び腎臓疾患に対するミニマムデータセットを構築する（金谷）。北海道大学病院及び順天堂大学革新的医療技術開発研究センターにおいて機械学習による診断アルゴリズムの検証を行う（矢部、金谷）。3年目においては、2年次に設計した神経疾患及び腎臓疾患の診断プログラムの改修と検証を行う（市川）。2年次までの研究で明らかになった予後因子をアウトカムとして登録項目との関連性を共分散構造分析により明らかにする（金谷）。

B.2 研究資料

研究資料については、厚生労働省に登録された特定疾患治療研究事業・臨床調査個人票データベースを活用する。なお、当該データの利用については、厚生労働省健康局難病課より利用承認を得ている（健疾発 0708 第 1 号。平成 22 年 7 月 8 日）。また、地域における神経疾患のデータベースとして平成 27 年度より AMED の研究支援を受けて開始された Hokkaido Rare diseases Consortium for MSA (HoRC-MSA) との連携を図る。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針を踏まえ、各機関において承認を得た。

B.3 解析システム

機械学習用ライブラリ Chainer (<https://chainer.org>) を用いて 3 層構造からなるニューラルネットワークを用いた。」

C. 研究結果

C.1 神経難病データベースの構築

神経難病に関しては、2004～08 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 7,073 例、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。

C.2 人工知能による神経難病の解析

ミニマムデータ・セットとして、神経分野に関して試行的に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生活状況の各項目 (Neurol Med Chir, 2017) を選択し、機械学習による自動診断を試みた。多系統萎縮症 (MSA) としてデータが揃っている 3577 例 (SND904 例, SDS387 例, OPCA2116 例) を用いて、各 10 例をテスト用データとして残る 3347 例で機械学習を行った。機械学習と専門医との診断一致率は SND97%、SDS 71%、OPCA88%であった (表 1)。

表 1 MSA 機械学習結果

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

脊髄小脳変性症 (SCD) に関しては、データが揃っている 7073 例を対象とした。内訳として、孤発型 SCD (sSCD) 2793 例、常染色体優性 SCD (AD_SCD) 1537 例、常染色体劣性 SCD (AR_SCD) 69 例、その他遺伝型 (Other_SCD) 60 例、瘻性対麻痺 (SP) 373 例を用いた。結果とし

て、sSCD 95%、AD_SCD 86%、AR_SCD 0%、Other_SCD 0%、SP 83%と AR_SCD とその他遺伝型を除く SCD については 80%を超える正確性を持って専門医と診断結果が一致した。

表 2 SCA 機械学習結果

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

C.3 腎疾患データベースの構築

腎臓分野については、データセットとして、性別、登録時・発症時の年齢、合併症（感染症、消化器潰瘍、糖尿病、高血圧症、圧迫骨折、骨壊死、心筋梗塞、脳梗塞、悪性腫瘍、DIC）、検査所見（白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿、抗 Sm 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子、血清梅毒反応偽陽性）、治療状況（副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、血漿交換療法）を選択した。

C.4 膠原病に伴う腎障害の予測

特定疾患調査解析システムより 2004-2008 年度に申請があった症例のうち、2 年以上連続更新し、初年度において血液透析未実施である 24,591 例を対象として、機械学習により患者毎の人工透析の必要性の是非について検証を試みた。しかしながら、人工透析を必要とした症例は全体の 0.76%にとどまり、機械学習により人工透析の必要の可否について示すに至らなかった。

D. 考察

D.1 診断基準

診断基準とは、臨床所見、検査所見、画像所見、鑑別診断等の様々な客観的な視点から一定の共通する要素を持ち合わせ

た疾患の集団を捉えるために研究者の合意に基づいて設定される。このため、新たな検査法の出現に伴い、診断基準は見直される。とりわけ、数が少ない稀少疾患においては、数が少ないことから対象とする集団の全容を把握することは難しく、発症からの時間経過、何らかの介入により臨床病態は大きく修飾される。これが結果として確定診断を遅らせる原因ともなっている。そこで、本研究では、専門医が現行の診断基準で「ほぼ確定」以上の判断を下し、国としてデータ登録を行ってきた特定疾患治療研究事業対象疾患を対象に、登録時の臨床調査個人票データを用いて、機械的に過去の診断プロセスを学習させることで、神経難病の多系統萎縮症（MSA）及び脊髄小脳変性症（SCA）の診断が可能かについて検証を試みた。

D.2 人工知能の設計と課題

人工知能として Chainer を用いたが、当初 2 層で構築したものの回答を導くことが困難であり、最終的には 3 層構造とした。加えて、機械学習を行う上で、欠損の多いデータは除外するか、欠損した情報を補完する必要がある。また、今回の検証では、臨床調査個人票のデータを用いたが、北海道大学における MSA のデータベース（HoRC-MSA）に使用されている患者レコードの構造、使用されている各項目と必ずしも 1 対 1 で対応しておらず、事後、本システムの普及を図る上で、患者レコードの標準化が不可欠であると考えられた。さらに、今回使用したデータベースにおいて、臨床調査個人票において、開眼時立位能力の項目として、「支持なしで立位可能な場合」と「自力立位不可能な場合」の双方を選択しているケースが相当数散見された。このようなケースをそのまま機械学習にかけた場合、誤った解釈を招くこととなるため、論理的な個人票の設計が求められる。

D.3 MSA 及び SCD の解析結果

MSA 及び SCD の解析に介して、解析に適

さない症例が、MSAで4949例中1372例、SCDで7073例中2241例が認められる等、今後の人工知能の実装における課題である。今回の検証で、とりわけ欠損値が多い画像情報を外した場合、診断一致率は70%にも満たない等、データによって大きく影響するもの、そうでないものの判別を進める必要がある。我々が設計した人工知能によるMSAの診断結果に関する検証では、SND及びOPCAはほぼ人工知能の診断結果と専門医の判定は一致することが認められた。一方で、SDSはSNDとOPCAに含まれるものがそれぞれ15%ずつ認められた。SCDに関しては、sSCD、AR_SCD、SPではほぼ全数が専門医の診断と一致したが、他遺伝性および常劣性は全数で専門医の診断の一致が認められず、多くの症例が、孤発、常優性に分類される等、診断プロセスにおける課題が示唆された。

人工知能によるMSAの診断精度の向上に向けて、失調症状、パーキンソニズム、歩行異常、前屈姿勢の有無、固縮、指タツプの6項目が診断と大きく相関する傾向が示された。また、診断に必要とされる項目を増やしても逆に過学習となることで診断精度の低下を招くことが示された。

D. 4 腎臓領域への応用

SLE症例を用いて、人工透析が将来的に必要なとされるか否かについて、機械学習による予測の可能性を検証した。課題として、全症例24,591例のうち人工透析を必要とした症例は186例と機械学習に足りる症例数を得ることができず、予測には至らなかった。一方で、COXハザード解析により、合併症として感染症、高血圧症、免疫抑制剤使用、血小板減少(10万/mm³以下)、0.5g/日以上持続性蛋白尿が人工透析症例との関連性が高いことが示された。

E. 結論

稀少疾患は、症例が少ないが故に疾患概念を構築することが難しい。このため、わが国においては平成13年度より全国

規模で稀少疾患に関する患者情報を登録する特定疾患調査解析システムより症例の集積が行われてきたところである。そこで、本研究においては、これらデータベースを用いて人工知能による機械学習を試みることで、症例数が少なく、臨床所見、画像診断、遺伝子診断を総合的に組み合わせることで正確な診断が得られる多系統萎縮症(MSA)、脊髄小脳変性症(SCA)を取り上げ、人工知能による診断プロセスの妥当性について検証を試みた。一方で、診断に必要とされる項目を増やしても逆に過学習となることで診断精度の低下を招くことが示された。腎臓疾患についても初診時における臨床所見と検査所見から重症化の可否との推計が人工知能で可能となるかについて検証を試みたが、症例数が極めて少なく結果を得ることはできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke*. 2019; 50(8): 1973-1980.

2) Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y.

Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. *Vaccine*. 2019; 37(44): 6588-6593.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Kanatani Y, Sato Y, Kobayashi H. Improving the accuracy of diagnosis for neurodegenerative disorders with artificial intelligence. The 93rd Annual Meeting of the Japanese

Pharmacological Society. Tokyo, March, 2020.

2) Kanatani Y, Sato Y. Improving the accuracy of diagnosis for Multiple System Atrophy with artificial intelligence. 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, March, 2020.

3) Sato Y, Kanatani Y. An analysis of Japanese Multiple System Atrophy surveillance: Association of gait disturbance and first symptom. 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, March, 2020.

4) Sato Y, Kanatani Y. The significant associations among the representative

autoantibodies, subtypes, and clinical characters in systemic scleroderma. The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs. November, 2019. (優秀ポスター賞を受賞)

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