

厚生労働科学研究費補助金  
(政策科学総合研究事業(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

Precision medicine の確立に資する統合医療データベースの利活用に関する研究  
研究代表者 飯原 弘二 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授

研究要旨

本研究では急性期医療機関情報、病院前救護情報、血液検査、CT 画像からなる、リアルワールドの統合医療データベースを活用し、多数のパラメーターからなる指標を、1)人工知能技術を用いて解析し、2)ロジスティック解析など、従来の統計解析手法との間で、予測精度の比較を行い、3)遠隔医療システムを活用して、国内外の医療機関など、救急活動に関わる多職種のメンバーの間で情報共有を図ることで、適確な医療の実施に向けた患者搬送、転送、時間短縮など、医療の質の向上を継続的にもたらずシステムを開発することを目指す。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名	吉本幸司 国立大学法人鹿児島大学・医歯学総合研究科脳神経外科・教授
中島直樹 国立大学法人九州大学・病院メディカルインフォメーションセンター・教授	野原康伸 国立大学法人熊本大学・大学院先端科学研究部・特定事業教員(特任准教授)
鴨打正浩 国立大学法人九州大学・大学院医学研究院医療経営・管理学・教授	大北剛 国立大学法人九州工業大学・大学院情報工学研究院知能情報工学研究系・特任准教授
西村邦宏 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・予防医学・疫学情報部・部長	船越公太 国立大学法人九州大学・病院 ARO 次世代医療センター・特任助教
井上創造 国立大学法人九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授	竹上未紗 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・予防医学・疫学情報部・室長
小橋昌司 兵庫県立大学・工学研究院・教授	
清水周次 国立大学法人九州大学・病院国際医療部・教授	

## A. 研究目的

救急医療の均てん化は喫緊の課題である。現場では病院前救護から急性期医療まで多数の意思決定者が関与するため、医療の断片化が起こり、適確医療の実施が妨げられる可能性がある。現場で生じる多数の指標が患者予後に与える影響を、機械学習をベースとした人工知能(AI)を用いて予測し、結果を意思決定者間で共有できれば、予後改善を達成できる可能性がある。

本研究では、リアルワールドの統合医療データベースを活用し、1)AIを用いた解析、2)従来の統計手法と予測精度の比較、3)遠隔医療システムを介した複数の医療機関との予後予測情報の共有により、医療の質向上を継続的にもたらすシステム(多施設型 Learning Healthcare System (LHS))を開発、実装する。

## B. 研究方法

本研究で解析するデータベースは、先行研究で構築した1)救急統合データベース:総務省消防庁の全国悉皆救急搬送データ(2013-2016年約2,200万件)とJ-ASPECT Study脳卒中データベースのマッチングデータ(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、約40万件、マッチング率75%)、2)画像、医療情報統合データベース:脳内出血患者のDPCデータ、血液検査データ、CT画像の統合データベース(国内11施設1,484例)3)くも膜下出血に対する、疾患特異的なアウトカムアセスメントツールを用いた統合データベースである。

2019年度には上記で構築したデータベースを活用して、臨床現場で発生する患者要因(性、年齢、重症度、併存疾患、薬剤情報、D2N Timeなどの時間情報)、施設要因(学会施設認定、CSCスコアなどの構造指標)、救急搬送

と脳卒中医療の評価指標(プロセス指標)や現場の運用ルール(遵守率などのデータ)がアウトカムに与える影響を、hierarchical multiple regression modelを用いて解析し、急性期脳梗塞及び脳内出血のアウトカム(退院時および発症90日後)の初期予測モデルを開発する。九州大学国際医療部/アジア遠隔医療開発センター(以下、遠隔医療センター)において、九州における医療資源の豊富な都道府県として福岡県(九州大学関連施設など)、離島が多く医療資源が乏しく、かつ遠隔医療の普及が未だ不十分な県として鹿児島県(鹿児島大学など)を選定する。英国サザンプトン大学(Prof. Ian Galea)を窓口としたインターネットを介したテレカンファレンスの実施に向けた準備を進める。

2020年度には、人工知能(AI)による機械学習を併用し、予測精度の向上をはかる。機械学習の手法としては、共同研究者らの中島、野原らにより開発された、解釈性と予測性能を両立させる機械学習手法を用いる。また、西村邦宏らによる遺伝的アルゴリズムにより、変数同士の組み合わせ中予測モデルの境界表面への距離を平均化し、感度を保持して特異度を上昇させるアンサンブル学習の手法(特許出願中特願2016-207221)、勾配ブースティングによる変数選択手法、深層学習などを用いることで従来の線形モデルに比較して良好な予測精度の達成が期待される。

### (倫理面への配慮)

総務省消防庁からは、統合データベースの構築及びアウトカムに与える因子の解析に関する詳細な研究計画を開示し、承認を得ている。

J-ASPECT study で得られた DPC 情報、脳出血 CT 画像情報および採血・患者カルテ情報などは主施設のみならず全てのデータ提供施設で倫理審査委員会の承認を受けている。

### C. 研究結果

救急統合データベースの作成については、2013-2016 年の総務省消防庁全国救急搬送データと J-ASPECT study における急性期脳卒中 3 病型のマッチングを行った。その結果救急搬送データ約 2, 200 万件と J-ASPECT study 急性期脳卒中 3 病型データ約 12 万件を確率論的データマッチング手法(キー変数:性別、年齢、発症(入院)日、都道府県、施設コード)に基づいてマッチングを施行し、75%が完全マッチングとなり、病院前救護情報と病院診療情報データの紐付けがなされ統合データベースの基礎が作成された。これについて臨床現場で発生する様々な因子について hierarchical multiple regression model を用いて解析を行っている。

脳内出血統合データベースについては約 1500 例の脳出血データと、その症例に対応する EF ファイルを含む DPC 情報および入院時採血データ、既往歴や生活歴・内服薬・血圧などの患者情報データを統合した。さらに CT における脳内出血の血腫量・形状・density などの画像特徴量を自動的に判別する、画像解析システムの開発を進めている。

上記に加え、共同研究者である英国サザンプトン大学 Ian Galea らが開発したくも膜下出血特異的なアウトカム評価ツール(Subarachnoid Hemorrhage Outcome Assessment Tool, SAHOT, Brain 141:1111-1121, 2018)の日本語版を作成しており、九州大学脳神経外科関連施設において、くも膜下出血における Patient

reported outcome 判定ツールの初期評価を進めている。また遠隔医療および医療資源の適正配置についても、共同研究施設と協力し解析を進めている。

### D. 考察

脳卒中、循環器疾患の救急医療は地理的要因や医療体制などの限られた医療資源のもとに最適な体制を構築する必要があるが、本邦においては現在のところ地域格差が大きいのが現状である。急性期脳梗塞に対する血管内治療の systematic review では、時間経過やアウトカムに関する指標をチーム内でフィードバック・共有することが最も効果的であったことが報告されており(Janssen et al. Stroke. 2019;50:665-674)、救急医療に関わる全ての医療者が評価指標などの情報を共有することが重要である。本研究で作成を目指す脳卒中高リスク患者をより正確に診断する Clinical Decision Support System(CDSS)の開発は、全ての医療者が情報を共有することを可能にし、脳卒中・循環器疾患の救急医療の均てん化に寄与することができると思う。現在救急統合医療データベースについては確率論的データマッチングにより高いマッチング率を確保した統合データベースを作成した。しかし臨床転帰に関連する変数は多岐に渡り、臨床現場で発生する様々な因子について hierarchical multiple regression model を用いて解析を行っている。

特に CT などの画像情報は、専門医が救急現場で読影することにより高リスク群を選別しているのが現状であるが、専門医の配置には地域格差がありこれが「precision medicine」の施行を妨げている可能性がある。本研究では脳出血の CT 画像において出血増大する可能性

の高い高リスク群を判別する人工知能を搭載した CDSS の開発に取り組んでいるが、本システムの開発により医療資源の乏しい地域においても適切な標準治療の施行につながる可能性がある。また本システムは様々な他疾患へ応用できる可能性があり、本邦の医療均てん化・標準化に寄与できるかもしれない。

アウトカムの正確な評価も、評価指標の設定には極めて重要であるが、従来は医療者側からのアウトカム評価方法がほとんどであったため、大きなバイアスがかかっていた可能性も否定できない。近年英国において、患者自らが状態を報告するくも膜下出血のアウトカム評価ツールが開発されたが (Galea I, et al. Brain 141:1111-1121, 2018)、本研究ではこれを日本語版に翻訳し本邦での適用を目指している。正確な評価指標の確立により、アウトカム評価指標もより正確なものとなると考えられる。

## E . 結論

脳卒中の救急医療に関する統合データベースを確立し、これを活用した脳卒中高リスク患者をより正確に診断する Clinical Decision Support System(CDSS)の開発を進めている。CDSS の確立により全ての医療者が救急患者に関する情報を共有することが可能となり、地域ごとの至適医療体制の構築に寄与すると考えられる。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Kada A, Ogasawara K, Kitazono T, Nishimura K, Sakai N, Onozuka D,

Shiokawa Y, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Hashimoto Y, Hasegawa Y, Hoshino H, Yoshimura S, Suzuki M, Tsujino A, Matsuda S, Kurogi R, Kurogi A, Ren N, Nishimura A, Arimura K, Hagihara A, Tominaga T, Kayama T, Arai H, Suzuki N, Miyamoto S, Ogawa A, Iihara K; J-ASPECT Study Collaborators: National trends in outcomes of ischemic stroke and prognostic influence of stroke center capability in Japan, 2010-2016. Int J Stroke 2019; Oct 25:1747493019884526. doi: 10.1177/1747493019884526.

- 2) Nishimura A, Nishimura K, Onozuka D, Matsuo R, Kada A, Kamitani S, Higashi T, Ogasawara K, Shimodozono M, Harada M, Hashimoto Y, Hirano T, Hoshino H, Itabashi R, Itoh Y, Iwama T, Kohriyama T, Matsumaru Y, Osato T, Sasaki M, Shiokawa Y, Shimizu H, Takekawa H, Nishi T, Uno M, Yagita Y, Ido K, Kurogi A, Kurogi R, Arimura K, Ren N, Hagihara A, Takizawa S, Arai H, Kitazono T, Miyamoto S, Minematsu K, Iihara K; J-ASPECT study collaborators: Development of Quality Indicators of Stroke Centers and Feasibility of Their Measurement Using a Nationwide Insurance Claims Database in Japan J-ASPECT Study . Circ J 2019; 83(11):2292-2302.
- 3) Gaastra B, Ren D, Alexander S, Bennett ER, Bielawski DM, Blackburn SL, Borsody MK, Doré S, Galea J, Garland P, He T, Iihara K, Kawamura Y, Leclerc JL, Meschia JF, Pizzi MA, Tamargo RJ, Yang

- W, Nyquist PA, Bulters DO, Galea I: Haptoglobin genotype and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Individual patient data analysis. *Neurology* 2019; 92(18):e2150-e2164.
- 4) Kurogi R, Kada A, Ogasawara K, Kitazono T, Sakai N, Hashimoto Y, Shiokawa Y, Miyachi S, Matsumaru Y, Iwama T, Tominaga T, Onozuka D, Nishimura A, Arimura K, Kurogi A, Ren N, Hagihara A, Nakaoku Y, Arai H, Miyamoto S, Nishimura K, Iihara K: Effects of case volume and comprehensive stroke center capabilities on patient outcomes of clipping and coiling for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2020; Mar 13: 1-11.
  - 5) Ido K, Kurogi R, Kurogi A, Nishimura K, Arimura K, Nishimura A, Ren N, Kada A, Matsuo R, Onozuka D, Hagihara A, Takagishi S, Yamagami K, Takegami M, Nohara Y, Nakashima N, Kamouchi M, Date I, Kitazono T, Iihara K; J-ASPECT Study Collaborators: Effect of treatment modality and cerebral vasospasm agent on patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly aged 75 years and older. *PLoS One* 2020; 15 (4): e0230953.
  - 6) K. Morita, K. Ando, R. Ishikura, S. Kobashi, and T. Wakabayashi, "Neonatal Brain MRI Segmentation Using Fine-Tuned Convolutional Neural Networks," *International Journal of Biomedical Soft Computing and Human Sciences (IJBSCHS)* 2019; 24(2):83-90.
  - 7) Jinsang Park, Tasuku Okui, Hiroko Furuhashi, Shoji Tokunaga, Naoki Nakashima, Evaluation of polypharmacy in Japan using the national health insurance claims database in 2015-2017, *European Journal of Public Health*, 29(4):351, 2019.11.
  - 8) Takuya Imatoh, Kimie Sai, Mayu Takeyama, Katsunori Segawa, Takanori Yamashita, Naoki Nakashima, Yoko Kataoka, Hideto Yokoi, Tatsuo Hiramatsu, Kazuhiko Ohe, Michio Kimura, Katsuhito Hori, Junichi Kawakami, Yoshiro Saito, Evaluating the impact of regulatory action on denosumab-induced hypocalcaemia in Japan, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 10.1111/jcpt.13004, 44, 5, 788-795, 2019.10.
  - 9) Yasunobu Nohara, Koutarou Matsumoto, Hidehisa Soejima, Naoki Nakashima, Explanation of Machine Learning Models Using Improved Shapley Additive Explanation, *BCB '19 Proceedings of the 10th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology and Health Informatics*, 546, 2019.09.
  - 10) Jumpei Sato, Kazuo Goda, Masaru Kitsuregawa, Naoki Nakashima, Naohiro Mitsutake, Novel Analytics Framework for Universal Healthcare Insurance Claims Database, *Medinfo 2019*, 1578-1579, 2019.08.
  - 11) Kuroda J, Matsuo R, Yamaguchi Y, Sato N, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Ago T, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Poor glycemic control and

posterior circulation ischemic stroke.  
Neurol Clin Pract. 2019;9(2):129-139.

## 2. 学会発表

1)黒木愛, 小野塚大介, 萩原明人, 嘉田晃子, 西村邦宏, 西村中, 有村公一, 空閑太亮, 飯原弘二. 本邦における包括的脳卒中センター機能の経年的変化. 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会.2019年10月9日, 大阪.

2)連乃駿, 黒木愛, 嘉田晃子, 小野塚大介, 萩原明人, 西村中, 有村公一, 宮地茂, 塩川芳昭, 小笠原邦昭, 富永悌二, 飯原弘二. 急性期脳卒中医療の質の評価について Close The Gap-Stroke (CTGS) J-ASPECT study. 2019年10月11日, 大阪.

3) K. Morita, K. Ando, R. Ishikura, S. Kobashi, and T. Wakabayashi, "Neonatal Brain Segmentation for the Longitudinal Brain Shape Analysis," 6th International Workshop on Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, 11/3/2019, China

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし