

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))
総括研究年度終了報告書

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 国立循環器病研究センター 病院長

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しシステムを開発することを目標とした。

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。

本研究では脳卒中のリアルワールドの統合医療データベースを活用し、AIを用いた解析、従来の統計手法と予測精度の比較、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多施設型 Learning Healthcare System (LHS)を開発、実装する。

具体的に、本研究では1)救急統合データベース:消防庁全国救急搬送データと J-ASPECT Study データのマッチングデータ、2)脳内出血統合データベース:DPC、血液検査、CT画像の統合データベース(11施設 1484例)、3)Patient-reported outcomes 情報(くも膜下出血特異的アウトカム)を付与した統合データベースを活用する。

本研究チームは比類ない統合データベースを持ち、機械学習ベースの AI、特に多数のパラメータを持つデータの変数の解釈性や組み合わせを探索しつつ、感度と特異度のバランスを取る、医療データサイエンスに最適な手法を研究してきた。本研究では手法をさらに発展させ予測精度向上と要因抽出に取り組む。

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 2,100万件)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 30万件)、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。これらについて解析を行った。

1)については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の遵守率などのデータがアウトカムに与える影響を解析した。

2)については J-ASPECT study[9]で収集された脳内出血患者(約 1500 症例)の CT 画像、患者データを用いた。すべての画像に対し、専門家による血腫領域のアノテーションを行い、抽出された領域を血腫領域の正解データとした。また、脳血腫拡大の有無の判別は、2時点間の脳血腫領域の体積が 12.5cm³ 以上もしくは 33%以上増加した場合、脳血腫拡大とみなした。

CT 画像上の脳内血腫の信号値と空間的な構造から階層的に脳内血腫領域を抽出し、血腫領域を自動的に判定できるシステムの構築を目指した。また CT 値の最大最小値・平均値やコントラスト、異質性、均質性、角 2 次モーメントなどの画像特徴量を解析に組み入れ、自動的に血腫増大を判定できるモデルの開発を目指した。さらに脳 CT 画像において各部位の意味的な機能を検出するために標準脳へ

のマッチングを行う、イメージレジストレーション技術に取り組んだ。

平行して、機械学習に用いるラベルデータを収集する基礎システム技術として、医療データを対話システムで収集する技術および、センサデータを統合して収集する研究に取り組んだ。

3)については英国にて作成されたくも膜下出血に特異的なアウトカム評価ツール (Subarachnoid Hemorrhage Outcome Assessment Tool, SAHOT) の日本語版 (SAHOT-J) を作成し、その妥当性および信頼性を計量心理学的な手続きによって検証し、くも膜下出血患者の大規模データベースに

electrical Patients-reported outcomes (ePRO) を付与するためのシステム構築を目指した。ePRO の構築には ViedocTM の ePRO モジュールである ViedocMe を用いた。ePRO は、高齢である患者や介助者が回答しやすいよう、回答の選択箇所を大きくし、入力しやすいインターフェイスとした。各研究協力施設の研究者が EDC (Electronical data capture) 上で、患者および介助者の ID・パスワードを発番し、患者は QR コードを用いてタブレットから ePRO 画面にアクセスするようにした。この ePRO を用いても膜下出血後の患者アウトカム調査を開始した。対象は、九州大学 (脳神経外科) および共同研究施設 (脳卒中の医療体制の整備のための研究 [J-ASPECT study] 参加施設) において、くも膜下出血と診断された患者およびその介助者とした。PRO 収集のタイミングは外来受診時とし、外来にて入力サポートを行った。

また遠隔医療システムの開発にあたり、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、医療

資源の豊富な福岡県 (九州大学関連施設など) と、離島が多く医療資源が乏しい鹿児島県の病院間でインターネット接続を用いて血栓回収療法に関するテレカンファレンスを行った。討論のための映像と音声の質が確保できるかを検証した。

(倫理面への配慮)

個人情報に配慮し、各データベースは匿名化を行ったうえで解析に用いた。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

1) 救急統合データベース

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 2132 万件と J-ASPECT study 急性期脳卒中 3 病型データ約 30 万件を確率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、約 11 万件 (75%) の症例でマッチングを行うことができ、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た統合データベースを作成した。また脳内出血については約 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を統合した。また Close The Gap-Stroke プロジェクトにおいて、脳梗塞急性期症例の追加情報登録を全国の脳卒中診療病院に依頼し、医療の質を継続的に評価しうる統合データベースを作成した。

さらに複数の医療施設に蓄積された DPC と臨床パスデータを用いて、機械学習と共起有向グラフによる長期在院と退院先に寄与する患者状態抽出の時系列解析を行った。長期在院予測には、寝返りや衣服脱着、呼吸状態が重要因子として抽出された。また、退院先予測では口腔清潔、食事が重要変数として抽出された。済生会熊本病院において、臨床パスに蓄積されたデータを用いた業務改善に取り組んだ。この中で、脳梗塞患者の予後予測を Random Forest を用いて行い、JCS や年齢、D-ダイマー、A/G 比が重要因子として抽出された。機械学習モデルの解釈手法である SHAP について、変数重要度の計算方法の改善、および、変数グループ化という新たな解析手法を提案した。線形モデルで用いられている変数重要度との完全に整合性が取れるようになり、予測モデルの再構築を伴うことなく、複数の説明変数がアウトカムに与える影響を調べることが可能となった。脳梗塞患者の予後予測について、Gradient Boosting Decision Tree や Random Forest といった機械学習アルゴリズムを用いることで、線形回帰モデルによる予測および IScore、ASTRAL といった臨床で広く用いられる予後スコアを上回る予測精度が得られた。

また、医療データを収集する技術において対話システムの有用性を評価し、デモシステムを実装した。加えて、センサデータおよびラベルデータを統合して収集する研究を行い論文発表した。

さらに、Learning Healthcare System の開発におけるデータベースの予後予測精度向上にあたり、急性期脳梗塞患者を対象として、従来の予後予測リスクスコアと統合医療データベースを用いたデータ駆動型予測モデルの予後予

測能について比較、検討を行った。急性期脳梗塞患者 4237 人の入院中の情報を電子的に抽出し、統合医療データベースを作成、欠損値、外れ値などデータのクリーニングを行い、ロジスティック回帰分析を行って、従来のリスクスコア (PLAN、IScore、ASTRAL、HIAT、THRIVE、SPAN-100) の識別能、較正を検討した。また、ロジスティック回帰分析、線形回帰 (Ridge 回帰、Lasso 回帰)、アンサンブル学習 (ランダムフォレスト、勾配ブースティング) 手法を用いて、AUC およびその 95%信頼区間を求め比較した。Hosmer Lemeshow 検定を行い、モデルの当てはまりを検証した。内的妥当性を検証する目的で、無作為に抽出した 80% の集団において予測モデルを作成し、20% の検証集団において AUC を求めた。100 回の無作為抽出集団において、従来のリスクスコアに用いられた変数による予測と、データ駆動型予測モデルの識別能について比較した。その結果、予後予測リスクスコアの退院時機能予後不良に対する AUC (95%信頼区間) は、全集団に対して PLAN 0.92 (0.90-0.93)、IScore 0.86 (0.85-0.87)、ASTRAL 0.85 (0.83-0.86)、再灌流療法施行患者に対して HIAT 0.69 (0.62-0.75)、THRIVE 0.70 (0.64-0.76)、SPAN-100 0.70 (0.63-0.76) であった。院内死亡に対する AUC (95%信頼区間) は、PLAN 0.87 (0.85-0.90)、IScore 0.88 (0.86-0.91)、ASTRAL 0.88 (0.85-0.91) であった。いずれも良好な予測能を示したが、一部較正は不良であった。一方、データ駆動型モデルの内部検証における AUC は、機能予後不良に対して 0.88-0.94、院内死亡に対して 0.84-0.88 と高い識別能を示した。アンサンブル学習モデルは、線形回帰モデルに比較し機能予後については優れた予測能を示したが、院内死亡につ

いては同等の予測能であった。この結果より、アンサンブル学習モデルを活用したデータ駆動型モデルで従来の線形回帰モデルと比して高い予測能を示す可能性が示唆され、今後のLHS 開発の一助となると考えられた。

2) 脳内出血統合データベース

脳出血における頭部 CT 画像を用いて、血腫増大予測モデルの開発に取り組んだ。標準脳に対応させるイメージレジストレーション技術を調査し、最新のニューラルネットワークを用いたイメージレジストレーションを実現した。具体的には J-ASPECT study で収集された脳内血腫 CT 画像を用いて、専門家による血腫領域のアノテーションを行い、抽出された領域を血腫領域の正解データとした。また血腫拡大有無の判別は2時点間の血腫領域の体積が12.5cm³ 以上もしくは 33%以上増加した場合血腫拡大とみなした。前処理として CT 値の正規化と Level-Set 法を用いた頭蓋内領域の抽出を行い、【Step 1】しきい値処理による高吸収血腫候補領域の抽出、【Step 2】深層学習を用いた高吸収血腫候補領域からの血腫領域抽出、【Step 3】確率伝搬法による低吸収の血腫辺縁部領域の抽出、という段階的処理を行うモデルの開発に取り組んだ。本研究では Step2 までの開発を行い、Step3 については今後研究を継続していく予定である。血腫の CT 吸収値の最大値・均質性、位置補正、角 2 次元モーメントなどの8次元特徴量選択による血腫増大予測モデルを開発し、精度(陽性的中率) 0.729 で血腫増大を予測することが可能となった。今後さらに精度向上にむけて研究を継続していく予定である。

3) Patient-reported outcomes 情報(くも膜下出

血特異的アウトカム)を付与した統合データベース

くも膜下出血を含む脳卒中の大規模なデータベースが構築されているが、患者の主観的なアウトカムである QOL の情報は収集されておらず、長期的な予後の評価は含まれていない。近年、英国にてくも膜下出血患者の疾患特異的な QOL を測定するくも膜下出血特異的なアウトカム評価ツール(SAHOT)が開発された。我々は、原著者に許可を得た上で尺度開発の標準的な手続きを経て、日本語版 SAHOT(SAHOT-J)を作成した。本研究では、SAHOT-J の妥当性および信頼性を計量心理学的な手続きによって検証し、くも膜下出血患者の大規模データベースに Patients-reported outcomes (PRO) を付与するためのシステムを構築することを目的としている。SAHOT-J を含むくも膜下出血患者に特化した患者報告アウトカム電子システム(ePRO)を開発した。開発した ePRO について、多職種において動作確認を行った。開発した ePRO を用いて、くも膜下出血と診断された患者およびその介助者を対象とした調査を開始した。現在、34 例の患者の登録が完了し、デバイス入力への心理的抵抗がある高齢の患者であってもおおむね問題なく操作できていることを確認した。

今後、開発した ePRO が活用され、くも膜下出血患者の QOL 情報が既存の大規模データベースに付与されれば、くも膜下出血患者の診療の質評価、治療成績、予後の評価指標として QOL をアウトカムすることが可能とした分析が可能となる。

さらに、多施設間 LHS の開発に伴う遠隔医療システムの整備について、2 度の脳梗塞血栓回収療法テレカンファレンスを開催した。第1

回は2020年9月に、福岡県の九州大学病院と蜂須賀病院、鹿児島県の鹿児島大学病院と県立大島病院、大阪府の国立循環器病研究センターをインターネットで接続したが、医療画像を含めた映像の質と参加者の音声の質を確保し、カンファレンスでは活発な討論が行われた。2021年1月に行われた第2回では、上述した施設に加え種子島医療センターも参加したが映像・音声ともに高品質で、参加者より高い評価を得た。離島を含めた遠隔地を問題なく接続し、映像・音声の質を担保できたことで、今後も脳卒中診療の質の均てん化を目指した遠隔医療教育が開催可能であると考えられた。

D. 健康危険情報
なし

E. 研究発表

1. 論文発表

•Neurol Med Chir (Tokyo) 2021; 61 (3): 163-192. Guidelines for Mechanical Thrombectomy in Japan, the Fourth Edition, March 2020: A Guideline from the Japan Stroke Society, the Japan Neurosurgical Society, and the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy. Yamagami H, Hayakawa M, Inoue M, Iihara K, Ogasawara K, Toyoda K, Hasegawa Y, Ohata K, Shiokawa Y, Nozaki K, Ezura M, Iwama T, and JSS/JNS/JSNET Joint Guideline Authoring Committee.

•Circ J 2021 Jan 25;85(2):201-209. Measuring Quality of Care for Ischemic Stroke Treated With Acute Reperfusion Therapy in Japan - The Close The Gap-Stroke. Ren N, Nishimura

A, Kurogi A, Nishimura K, Matsuo R, Ogasawara K, Hashimoto Y, Higashi T, Sakai N, Toyoda K, Shiokawa Y, Tominaga T, Miyachi S, Kada A, Abe K, Ono K, Matsumizu K, Arimura K, Kitazono T, Miyamoto S, Minematsu K, Iihara K.

•J Neurointerv Surg 2020; doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016250. Clinical trial of carotid artery stenting using dual-layer CASPER stent for carotid endarterectomy in patients at high and normal risk in the Japanese population. Imamura H, Sakai N, Matsumoto Y, Yamagami H, Terada T, Fujinaka T, Yoshimura S, Sugiu K, Ishii A, Matsumaru Y, Izumi T, Oishi H, Higashi T, Iihara K, Kuwayama N, Ito Y, Nakamura M, Hyodo A, Ogasawara K.

•医療情報学、40 (Supplement)、639-641、2020. くも膜下出血患者の疾患特異的アウトカム評価と医療技術評価基盤開発に向けた大規模データベースへの Patients-reported outcome 情報付与の試み. 竹上未紗, 下川能史, 船越公太, 木島真一, 有村 公一, 西村 中, 福田治久, 鴨打正浩, 西村邦宏, 中島直樹, 飯原 弘二.

•医療情報学、40 (Supplement)、639-641、2020. 脳卒中患者の医療技術評価基盤開発に向けた Electronic Patients-reported outcome (ePRO) 情報収集システムの構築. 下川能史, 竹上未紗, 船越公太, 木島真一, 有村 公一, 西村 中, 福田治久, 鴨打正浩, 西村邦宏, 中島直樹, 飯原 弘二.

2. 学会発表

・飯原 弘二. 心血管脳卒中の現状—J-ASPECT Study から. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 2020 年 10 月 16 日, 岡山.

・飯原 弘二. DPC 情報、電子レセプト情報を活用した J-ASPECT Study の現状と課題. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 2020 年 10 月 16 日, 岡山.

・飯原 弘二. J-ASPECT Study の現状と課題. 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

・下川 能史, 竹上 未紗, 船越 公太, 木島 真一, 有村 公一, 西村 中, 鴨打正浩, 西村邦宏, 中島直樹, 飯原 弘二. 脳卒中患者の医療技術評価基盤開発に向けた Electronic Patients-reported outcome (ePRO) 情報収集システムの構築. 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

・中奥 由里子, 連 乃駿, 尾形 宗士郎, 黒木 亮太, 太田 剛史, 片岡 大治, 小笠原 邦昭, 西村 邦宏, 北園 孝成, 飯原 弘二. 本邦における抗凝固薬と非外傷性頭蓋内出血の関連の現状 (J-ASPECT Study). 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

・連 乃駿, 西村 中, 黒木 愛, 黒木 亮太, 嘉田 晃子, 中奥 由里子, 西村 邦宏, 下川

能史, 有村 公一, 松尾 龍, 宮地 茂, 塩川 芳昭, 小笠原 邦昭, 富永 悌二, 北園 孝成, 飯原 弘二. 脳卒中センターの評価指標の策定と革新的な収集手法の開発. 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

・黒木 亮太, 嘉田 晃子, 西村 邦宏, 連 乃駿, 下川 能史, 黒木 愛, 西村 中, 有村 公一, 小笠原 邦昭, 北園 孝成, 飯原 弘二. J-ASPECT Study 6年間のデータに基づく本邦のくも膜下出血患者の経年的変化. 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

・黒木 愛, 小野塚 大介, 萩原 明人, 西村 邦宏, 嘉田 晃子, 長谷川 学, 東 尚弘, 北園 孝成, 坂井 信幸, 新井 一, 宮本 享, 坂本 哲也, 飯原 弘二. 脳卒中診療能力が急性機脳梗塞患者のアウトカムに与える影響の年次変化 J-ASPECT Study. 第 46 回日本脳卒中学会学術総会. 2021 年 3 月 12 日, 福岡.

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