

日本医療研究開発機構
医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
「基盤技術開発プロジェクト」
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築
(英語) Establishment of intelligent infrastructure of prevention and detection of atrial fibrillation

研究開発実施期間: 令和1年9月27日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 古川 哲史
(英語) Tetsushi Furukawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
(英語) Tokyo Medical and Dental University・Medical Research Institute・Professor

II 研究開発の概要

(1) 背景と目的

循環器外来で高齢者の患者様と接していると、ほぼ100%の人が「寝たきりにだけはなりたくない」と話される。寝たきり(要介護5)の原因の約1/3が脳血管障害(脳卒中)、脳血管障害の約3/4が脳梗塞、脳梗塞で寝たきりになる方の80%が心房細動が原因の心原性脳塞栓である。単純計算すると、

$$1/3 \times 3/4 \times 0.8 = 1/5$$

となり、**日本の寝たきりの患者の5人に1人が心房細動が原因**ということになる。心房細動は高齢になるにしたがって指数関数的に患者数が増えるので、超高齢化社会を迎えているわが国では、心房細動が原因の脳梗塞の予防は喫緊の課題である。この課題に対する医学製薬業界の精力的な活動により、新しく4種類の抗凝固薬が上梓され、心房細動と診断された人の脳梗塞の発症は高いレベルで予防できる段階にきている。これはガイドラインにも書き込まれている。

しかし残念ながら、「これで心房細動による脳梗塞問題は解決済み」とはならない。なぜなら、診断がついた心房細動患者(約100万人)と同程度に診断のついていない潜在性心房細動(いわゆる「隠れ心房細動」)の患者がいると推定されており、この隠れ心房細動に合併する脳梗塞が予防できないためである。この新たなアンメット・ニーズに対応するためには、**精緻医療(Precision Medicine)**が必要である。

精緻医療には、全ゲノム関連解析(Genome-Wide Association Study:GWAS)が欠かせない。研究開発分担者の田中敏博は、2002年東京大学医科学研究所時代に世界で初めてGWASの成果を発表した(Nat. Genet. 2002;32(4):650-654)。東京医科歯科大学のグループは2007年からAMEDの支援を受けて、心房細動のGWASを計

4 回行い、心房細動感受性 1 塩基多型(Single Nucleotide Polymorphisms:SNPs)を 105 個同定した。これらを統合したリスクスコア(Polygenic Risk Score:PRS)を用いて心房細動リスクを 4 分位に分けると、最もリスクの高いグループは最もリスクの低いグループに比べて心房細動にかかる割合（オッズ比）は 10.7 倍となることが分かった。ところが、医療介入を伴う先制医療を行うためにはオッズ比は少なくとも 50 が必要とされており、両者に大きな隔りがある。この原因の 1 つとして、これまでのオッズ比は**ゲノム因子だけ**を用いて求められており、サンプル数・解析する SNPs 数をこれ以上増やしてもオッズ比の上澄みは限定的なレベルに達しているためである。そこで、ゲノム因子に加えて、臨床/生活習慣情報、バイオマーカーなどの多階層のデータを収集し、これらを人工知能(Artificial Intelligence:AI)を用いて解析することにより、リスク予測の精度を上げる精緻医療の必要性が注目され、2015 年の当時の米国大統領バラク・オバマ氏が一般教書演説で Precision Medicine Initiative を打ち出した。

心房細動は、精緻医療を行うことに関して、他疾患にない有利な点がある。隠れ心房細動のほとんどが発作性心房細動である。すなわち、健康診断や人間ドックなどの受信時にはほとんどが非発作時にあたり、通常の心電図では正常調律（洞調律）と診断される。ところが、AI の進展により、心房細動のない正常調律（真の正常調律）と隠れ心房細動のある人での非発作時の心電図（偽の正常調律）を高い確率で区別できる可能性が見えてきた。

そこで、本研究提案の目的は、ゲノム因子、臨床/生活習慣情報、バイオマーカー、心電図の 4 階層データを AI 解析し、隠れ心房細動を発見するシステムを構築することである。具体的なアウトプットとしては次の 2 つを考えている：

- 1) 非発作時の偽の正常調律の心電図から、隠れ心房細動リスクを判定するハイエンド心電計の構築
- 2) オッズ比 50 を超える心房細動リスク予測 AI アルゴリズムの構築

（2）研究の概要

① サンプルの収集

サンプルは当初は心房細動 2,000 件、非心房細動 2,000 件の合計 4,000 件を予定していた。しかし、サンプル収集を始めた 2020 年 3 月がちょうど **COVID-19 パンデミック**の開始にあたってしまい、その後もパンデミックは第 5 波まであり、緊急事態宣言も 4 回発出された。第 1 回緊急事態宣言では、日本不整脈心電学会からカテーテルアブレーションの自粛の指示が出された。さらに、東京医科歯科大学は、COVID-19 重症患者受け入れを積極的に行い、全国でも 2 位の COVID-19 重症患者を受け入れたため、一般患者の受け入れを制限せざるを得なかった。そのため、予定を下回るサンプル収集数となり、最終的に**総数 2585 症例（心房細動 1374 症例、非心房細動 1211 症例）**から同意の上、臨床情報や心電図記録、血液検体を取得した。

② 発作性心房細動を検出する心電図 AI 解析

2022 年 3 月末まで、東京医科歯科大学附属病院及び関連病院 4 施設、自治医科大学附属病院及び関連病院 1 施設、計 7 箇所の多施設医療機関から最終的に発作性心房細動群（PAF）とコントロール群（非 PAF）の合計 2567 件の心電図データを収集した。なお、AI モデルの構築に使用する教師データとしてのアノテーションは各施設の専門医によるものである。これらのデータを変換、クレンジング、不整脈除外をした後、深層学習に用いたデータの件数は PAF 群と非 PAF 群合計 1980 件となった。これらのデータを前処理し、構築した AI モデルにより得られた 10Fold Cross Validation を行った。その結果、

感度 = 78.89%

特異度 = 82.22%

陽性的中率 81.61%

と、実用化に耐える十分な精度が得られた。

この結果を、一般の心電計に搭載可能な最適化と調整を行い、実機による動作検証を行っている。また、この発作性心房細動（隠れ心房細動）存在の推定機能付き心電計の今後の社会実装を見据え、PMDA 相談を行う。

③ 4 階層データから発作性心房細動を予測する AI アルゴリズム

東京医科歯科大学グループから ATR へ送付した 2585 名分の多階層での内、心電図 AI 結果のある 1977 被験者のデータをもちいて、LGBM と呼ばれる木構造ベースの予測器を構築し、心房細動が有り・無しの 2 値分類を行った。その後、10xCV (CV:クロスバリデーション) でデータを訓練用・検証用に分割し、検証用のデータでの AUC の 10 回の試行の平均値で予測性能を評価した。そして、下記の 3 つのステップを行った：

(A) AUC が最も高くなる項目を一つ選択；

(B) その項目からさらにもう一つの項目を追加した時に AUC が最も高くなる項目を選択；

(C) 追加した際に、追加する前よりも AUC が上昇しなくなるまで 2) を繰り返すことで、最大予測性能達成に必要な最小検査項目セットも特定。

その結果、AUC が最大 0.89 まで上昇し、個別化医療の必須ベンチマークであるオッズ比 50 以上を大幅に上回ることができた。

④ 本成果の社会実装前向き検討

本研究成果を前向きに発展させ、静岡市・静岡市清水医師会との共同事業として、心房細動早期検出を前向きに評価するためのプラットフォームを確立した。2020 年 7 月より検討を始め、2021 年 3 月に共同事業の市議会承認、2021 年 12 月の倫理審査委員会承認を経て、2022 年 1 月より実運用を開始した。清水医師会健診センター(に 5)で説明した発作性心房細動(隠れ心房細動)存在推定ハイエンド心電計のプロトタイプを装備し、発作性心房細動存在ハイリスクの被験者には、小型 1Ch 心電計およびリストバンド型脈波センサーを貸し出して 1 週間モニタリングを行う運用システムを整備した。

健康診断受診者を対象として前向き研究に参加協力を依頼した。2022 年 1 月～3 月で計 83 名の参加者が研究に参加し、その中で 6 名から心房細動を検出した。うち 3 名は以前に心房細動と診断されたことがあり、新規発見は 3 名、検出率 3.6% であった。

(3) 本研究開発の意義

日本の脳梗塞の原因として、アンメットニーズとなっている発作性心房細動を高精度に検出できるシステムの構築は、超高齢化社会を迎えた我が国では極めて社会的意義の高い成果である。多階層のデータを AI 解析することにより、予想以上に高いオッズ比を得ることができたことは、今後様々な疾患に対して Precision Medicine が極めて有効なツールとなることを示している。また、すでに開始している発作性心房細動検出の前向き検討で出られた結果は、隠れ心房細動の有病率が予想されていた数値(1%)よりも多い可能性を示唆するものであり、本成果の社会的意義は研究立案当初の予想よりもさらに高いことを示唆する。

英文

One out of every five bedridden patients in Japan is caused by atrial fibrillation. Since the number of patients with atrial fibrillation increases exponentially with advancing age, the prevention of stroke caused by atrial fibrillation is an urgent issue in Japan's hyper-aged society. Thanks to the energetic efforts of the pharmaceutical industry, four new anticoagulants have been launched, and the incidence of cerebral infarction in people diagnosed with atrial fibrillation has reached a high level of prevention. Unfortunately, however, this does not mean that the problem of cerebral infarction caused by atrial fibrillation has been solved. This is because it is estimated that the number of patients with undiagnosed latent atrial fibrillation (so-called "hidden atrial fibrillation") is about the same as the number of patients with diagnosed atrial fibrillation (about 1 million), and stroke associated with this hidden atrial fibrillation is not preventable. Precision medicine is needed to address this new unmet need.

Genome-wide association study (GWAS) is indispensable for precision medicine. The Tokyo Medical and Dental University group, with support from AMED since 2007, has conducted GWAS for atrial fibrillation a total of four times and identified 105 atrial fibrillation susceptible single nucleotide polymorphisms (SNPs). Using the combined Polygenic Risk Score (PRS) to divide the risk of atrial fibrillation into quartiles, the highest-risk group was found to have a 10.7-fold higher rate (odds ratio) of developing

atrial fibrillation than the lowest-risk group. However, an odds ratio of at least 50 is required for preemptive medical treatment with medical intervention, which is a significant gap between the two groups. One of the reasons for this is that the odds ratio has been obtained using only genomic factors. Therefore, the precision medicine is required that increases the accuracy of risk prediction by collecting multilevel data such as clinical/lifestyle information and biomarkers in addition to genomic factors and analyzing these data using Artificial Intelligence (AI). The purpose of this research proposal is to construct a system to detect hidden atrial fibrillation by AI analysis of four layers of data: genomic factors, clinical/lifestyle information, biomarkers, and ECGs.

We collected total 2585 samples: paroxysmal atrial fibrillation 1374 samples; non-atrial fibrillation 1211 samples. Analysis of ECG during sinus rhythm with AI diagnosed the presence of hidden paroxysmal atrial fibrillation with the following accuracy:

Sensitivity 78.89%

Specificity 82.22%

Positive predictive value 81.61%

We classified the risk of presence of hidden paroxysmal atrial fibrillation into 4 groups based on AI analysis of 4-layer data (genomic factors, clinical/lifestyle information, biomarkers, and ECGs):

Group 1: High group

Group 2: Intermediately high group

Group 3: Intermediately low group

Group 4: Low group

Risk of presence of paroxysmal atrial fibrillation in group 1 relative to group 4 was 103.6, which was much higher than odds ratio of 50, which is required for preemptive medical treatment with medical intervention.

So, our study could provide AI-based system to stratify the presence of hidden paroxysmal atrial fibrillation with the accuracy required for clinical use.