

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 性差を加味した冠動脈疾患 AI 診断システムに関する研究開発
(英語) Research and development of AI diagnosis system on coronary artery disease taking into account gender differences

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 野口 暉夫
(英語) Noguchi Teruo

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・心臓血管内科・副院長・部長
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center
Deputy Director General
Chairman Department of Cardiovascular Medicine

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

目的：冠動脈疾患の発症、病態においては明らかな性差を認める。女性の冠動脈疾患は、高齢発症でリスク重積例が多く、進行性血管病変合併率も高い。診断や治療の機会の少なく重症化しやすい社会的な背景も合わせ、男性に比し予後が悪い。また、冠動脈疾患の診断においてしばしば用いられる冠動脈 CT 検査において、その意義には性差があることも明らかになっている。従って、「性差を加味した冠動脈疾患の精緻な診断・予後予測・予防法の開発」は喫緊の課題であるが、従来の統計学的なモデルにおいては限界がある可能性がある。近年、人工知能分野の発展に伴い、これまでの統計学的分析とは違う予測方法が開発されつつある。そこで本開発課題では、人工知能技術 (AI) を用いて、性差を加味した冠動脈疾患 AI 診断システムの開発を目指した。

方法：冠動脈疾患が疑われる 50～74 歳の男女を対象とし、性差を加味した冠動脈疾患の診断および心血管アウトカムを、多施設後ろ向きコホート研究 (NADESICO 研究) からの既存情報を用いて検討し、最適な予測モデルを開発した。具体的には、下記 4 つの開発項目に関して、ステップ毎に研究を進行した。

- ① 教師データのデータベース構築
- ② モデル構築 (機械学習によるアルゴリズム構築、従来法との比較)
- ③ アプリケーションの開発
- ④ 検証データベース構築と外的妥当性の検証

結果：

- ① 教師データのデータベース構築においては、冠動脈の動脈硬化の性差の解明を目的とした多施設前向きコホート研究 (NADESICO 研究 : Nationwide Gender-based Atherosclerosis Determinants Estimation and Ischemic Cardiovascular Disease Prospective Cohort Study) のデータから構築を行った。NADESICO 研究 (UMIN000001577) は、冠動脈疾患が疑われる 50～74 歳の男女 1,187 人からなる全国規模の前向きコホート研究で、冠動脈 CT 検査による冠動脈硬化指標と心血管イベントの関連の性差解明を目的とした研究である (研究開発分担者 ; 宮本恵宏、安田聡、槇野久士、野口暉夫)。なでしこ研究では、患者の基礎疾患や心血管リスクの有無のみならず、食事や仕事の状況、また女性に対しては出産の有無や更年期障害に関する質問への回答も得ており、CT 画像の詳細な分析 (研究開発分担者 ; 東将浩、福田哲也、河野 淳) および血液検査、画像検査も含めた統合データベースを構築した。また幅広い心血管イベント予後追跡を、約 4 年 (中央値) まで行った。更には、256 例の CT による冠血流予備量比 (FFR_{ct}) データを追加取得・解析し (研究開発分担者 ; 東将浩、福田哲也、河野 淳) データベースを構築した。
- ② モデル構築においては、2 つの手法による性差を加味した心血管疾患発症 (MACE) 予測モデルの検討、開発を行い、下記の成果を得た (研究開発分担者 ; 岩永善高、中井陸運、浅海泰栄、三浦弘之、野口暉夫および、和田晋一、ソフトバンク社)。
 - A. 従来法による予測モデルの検討、開発 ; (1) 冠動脈石灰化による予測モデル, (2) 大動脈基部

石灰化あるいは大動脈弁石灰化を加味した MACE 予測モデル, (3) FFRct 検査を加えた予測モデルの開発を行い報告した。

- B. 機械学習によるアルゴリズム開発 ; MACE 発症予測モデルとして最適な機械学習によるアルゴリズム開発を行った。ランダムフォレストによるアルゴリズムにより、フラミンガムリスクや吹田リスクスコア等のリスクモデルあるいはロジスティック回帰分析に比べ、高い精度の予測を行うことができた (AUC: 0.742 [0.617-0.854])。
- ③ アプリケーションの開発は、ソフトバンク社と共同で診断支援 Web アプリケーションの開発に着手した。上記機械学習によるアルゴリズム開発の結果を受け、アプリケーション用アルゴリズムの策定を行った後、プロタイプアプリケーションの作成、検証を行った (研究開発分担者 ; 岩永善高、中井陸運、野口暉夫および、和田晋一、ソフトバンク社)。
- ④ 検証データベース構築と外的妥当性の検証においては、妥当性検証用外部コホート (我が国における冠動脈疾患を疑い CT を施行された約 2800 名の患者) のデータベースから検証用に構築を行った (研究開発分担者 ; 岩永善高、中井陸運、浅海泰栄、三浦弘之、野口暉夫および、和田晋一、ソフトバンク社)。それを用いて② B において開発したランダムフォレストによるアルゴリズムに対して、外部バリデーションを行ったが、その精度は必ずしも高いものではなかった (AUC: 0.625 [0.589 - 0.661])。そのため、開発アプリケーションに対する本データを用いた直接的外的妥当性の検証の施行には至らなかった。

まとめ: 明らかな性差を認める冠動脈疾患の診断および予後において、予測モデルの構築を目指して、従来法と比較を行いながら機械学習によるアルゴリズム開発につなげた。さらにはアプリケーションの開発に至ることができた、しかしながら、外部バリデーションにおける精度が必ずしも高いものではなく、実装を目指して、更なる改善の余地が示された。

2. 顕著な成果

(1)

概要 : 論文「冠動脈石灰化による長期予後予測モデル」

冠動脈 CT 評価を行うことができた 982 例を対象とし、MACE 発症に対する CAC の心血管リスクモデルに対する上乗せ効果を、性差の観点を中心に検討した。C 統計量による解析より、我が国の代表的な心血管リスクモデルである吹田スコアに対して、CAC 評価を加えた場合、有意にその予測能は向上した。男性では、アガストンスコアの 100 あるいは 200 以上の高値にて、女性では 400 以上の高値にて予測モデルの改善が認められた (J Cardiol. 2023 in press.)。

(2)

概要 : 論文「動脈基部石灰化あるいは大動脈弁石灰化を加味した MACE 予測モデル」

大動脈基部石灰化 (ARC) と大動脈弁石灰化 (AVC) が MACE 予測モデルの向上に寄与するか否かの検討を行った。MACE 予測能の観点から、ARC、AVC とともに CAC に上乗せした効果を認めた。しかしながら、心血管リスク因子モデルに ARC あるいは AVC を加えても、CAC と比較しその予測能は向上しなかった。また、これらの関係に明らかな性差は認めなかった (Heart Vessels. 2023;8:562-569.)

(3)

概要：論文「FFRct 検査を加えた予測モデルの開発」

冠動脈造影 CT 検査を行い評価の得られた 933 症例にて、2 年間の MACE を検討したところ、冠動脈造影 CT による狭窄病変、FFRct 値、および冠動脈リスク因子の組み合わせが MACE 予測において有用であることが明らかになった。特に、冠動脈に有意狭窄 ($\geq 50\%$) のある症例では、FFRct 値低値 (≤ 0.71)、糖尿病、低 HDL 血症の有無によりリスク層別化を行うことが可能であった (Clin Cardiol. 2023;46:494–501.)。

(4)

概要：診断支援 Web アプリケーション

「診療情報に CAC スコアを加味した MACE 予測モデル」を実装したアプリケーションの開発がソフトバンク社により行われた。将来的な臨床利用を想定した設計とするため、実際使用する医師の意見を反映させ、機能設計、UI/UX 設計を行い、特に予測結果の表示方法については複数の改修を重ねながらのアジャイル開発を行なった。

(英文)

Objective: There are clear gender differences in the onset and pathogenesis of coronary artery disease (CAD). CAD in women has many cases with the onset at older age, and the higher rate of progressive vascular lesions. It has also been clarified that coronary CT scans, which are often used in the diagnosis of CAD, have gender differences in the significance. "Development of methods for precise diagnosis, prognosis, and prevention in CAD taking into account gender differences" is an urgent issue, but there are limitations in conventional statistical models. In recent years, with the development of the field of artificial intelligence (AI), prediction models different from conventional statistical ones have been developed. Therefore, in this project, we aimed to develop an AI diagnostic system for CAD that took into account gender differences using AI technology.

Methods: We examined the diagnosis of CAD and cardiovascular outcomes (MACE) taking into account gender differences in the patients aged 50–74 years with suspected CAD using existing information from a multicenter retrospective cohort study (NADESICO study) and developed optimal predictive models. Specifically, we conducted research on the following four themes step by step.

Results: (1) Construction of a database of teacher data; The NADESICO study is a nationwide prospective cohort study of 1,187 men and women aged 50 to 74 years with suspected CAD with the aim of elucidating the sex differences between coronary artery sclerosis indices and cardiovascular events. An integrated database was constructed that included information on women's unique factors, detailed analysis of CT images, and blood tests. In addition, a prognostic follow-up of wide range of cardiovascular events were performed during about 4 years (median), and additional coronary flow reserve ratio data by CT (FFRct) in 256 cases were obtained and analyzed.

(2) Model construction (algorithm construction by machine learning in comparison with conventional methods); We examined and developed a model for predicting the incident MACE taking into account gender differences using two methods, and obtained the following results.

(3) Application development; We started the application development jointly with SoftBank Corp. Based on the results of algorithm development by machine learning described above, we started formulating algorithms for the applications. In addition, we formulated planning requirements for pro-type applications. (4) Construction of verification database and verification of external validity; After the application development, it is necessary to verify the external validity of independent data, so we obtained a database of validation cohorts (about 2,800 patients who underwent CT on suspicion of CAD in Japan) and built it for verification. Using it, external validation was performed on the random forest algorithm developed in (3), but the accuracy was not necessarily high.

Summary: Aiming to construct a prediction model for the diagnosis and prognosis of CAD with obvious gender differences, we compared it with conventional statistical model and linked it to the development of algorithms using machine learning. Furthermore, we were able to develop an application, but the accuracy in external validation was not necessarily high, and it showed that there was room for further improvement with the aim of implementation.