一般口演 | 医療支援

一般口演17

医療支援

2019年11月24日(日) 09:00 ~ 10:00 A会場 (国際会議場 2階コンベンションホールA)

[4-A-1-02] 入院後合併症の予測モデルの開発と説明可能な AI(Explainable AI)を活用したリスク要因分析

 $^{\circ}$ 松田 敦義 1 、外山 比南子 1 、荒木 賢二 2 、小川 泰右 2 、松尾 亮輔 2 、島井 健一郎 3 、柴田 淳司 4 、大原 靖之 1 、小柴 萌 1 、楢木 悠土 1 、住谷 有規 1 (1. 株式会社ログビー, 2. 宮崎大学医学部附属病院, 3. 千葉大学医学部附属病院, 4. 産業技術大学院大学)

キーワード: Clinical Decision Support, Machine Learning, Artificial Intelligence, Explainable Al

【はじめに】医師の長時間労働が問題となっているが、それが原因で重大な合併症のサインを見逃す恐れがある。もし合併症を予測できるなら、医師の負担軽減、患者予後の改善に繋がる。そのため我々は合併症の発生を 予測し、医師へ通知するシステムの開発を行っている。

先行研究として機械学習を活用したリスク提示、リスク要因分析の研究はあるが、説明可能な Al(Explainable Al)の技術を活用したリスク要因分析の研究は少ない。我々は入院時疾患が腫瘍である患者群から、入院後に合併症として肺炎を発症する患者群を機械学習を用いて予測した。また Explainable Alを活用し、予測に寄与した要因分析を実施した。

【方法】宮崎大学医学部附属病院の2012年4月1日~2017年3月31日に入院した患者の患者属性、検査、 DPC等のデータを使用した。対象の入院時疾患は ICD10分類における C00-D48 新生物<腫瘍>とし、対象の入院後合併症を肺炎とした。

データの前処理後、 LightGBM、 Random Forest、 SHAP等を用いて特徴量の重要度を導き出し、特徴量の選定を行った。選定した特徴量を用い、 LightGBM等の機械学習アルゴリズムを適用し合併症の発症を予測した。

【結果分析】予測精度の評価指標として AUC(Area Under the Curve)および再現率、適合率を用い、各機械学習アルゴリズムの予測結果を比較した。また、機械学習アルゴリズムに対して SHAPを適用し、合併症の発症の予測に対する各特徴量の寄与度、部分依存性、特徴量間の相互作用を分析した。

【今後】今後は複数の合併症をまとめて予測するモデルの開発を予定している。また、多施設の大規模医療情報データベースを用い、症例数を大幅に増やして予測精度を上げるとともに、 EHRと連携しアラートメッセージを 医療機関に送信する仕組みを検討する。

入院後合併症の予測モデルの開発と 説明可能な AI(Explainable AI)を活用したリスク要因分析

松田 敦義*¹、外山 比南子*¹、荒木 賢二*²、小川 泰右*²、松尾 亮輔*²、島井 健一郎*³、 柴田 淳司*⁴、大原 靖之*¹、小柴 萌*¹、楢木 悠士*¹、住谷 有規*¹ *1 株式会社ログビー、*2 宮崎大学医学部附属病院、*3 千葉大学医学部附属病院、*4 産業技術大学院大学

Development of a prediction model based on machine learning for post-hospital complications and risk factor analysis using explainable artificial intelligence

Atsuyoshi Matsuda^{*1}, Hinako Toyama^{*1}, Kenji Araki^{*2}, Taisuke Ogawa^{*2}, Ryosuke Matsuo^{*3}, Kenichiro Shimai^{*3}, Atsushi Shibata^{*4}, Yasuyuki Ohara^{*1}, Megumi Koshiba^{*1}, Yuji Naraki^{*1}, Yuki Sumiya^{*1}

*1 Logbii, Inc., *2 University of Miyazaki Hospital,

*3 Chiba University Hospital, *4 Advanced Institute of Industrial Technology

We developed a prediction model based on machine learning for post-hospital complications for the purpose of helping doctors and improving the prognosis of patients. We also visualized and analyzed how each risk factor affected the prediction. We used the data in DPC and Data Warehouse of 12,022 patients admitted to Miyazaki University Hospital from April 2013 to March 2017. We predicted the onset of pneumonia using several machine learning models. As the result, AUC was 0.833 for Random Forests and the F-score was 0.421(recall: 0.377, precision: 0.476) for Neural Network, respectively. To explain the predictions, we applied SHAP, which is one of the explainable AI, to Random Forests and Neural Network. The important factors for the entire predictions, the influence of factors for some patient's admission, the dependence of one factor on another factor for the influence to the prediction were visualized and analyzed with SHAP.

Keywords: Clinical Decision Support, Machine Learning, Artificial Intelligence, Explainable AI

1. 緒論

近年、医師の長時間労働が問題となっているが、それが原因で重大な合併症のサインを見逃す恐れがある。もし合併症の予測が可能であれば、その見逃しが減るだけでなく、医師の負担軽減や患者予後の改善に繋がると考えられる。機械学習を活用した合併症の予測は、先行事例として2型糖尿病における合併症の予測[1]、脳出血後の肺炎合併の予測[2]等があるが、説明可能なAI(Explainable AI)の技術を活用しリスク要因分析を行った研究は少ない。

医療現場において、機械学習等による予測に対して、根拠となる要因を明確にして解釈できるようにすることは重要である。特に深層学習(ディープラーニング)では予測された結果に対する説明が難しい(ブラックボックス)問題が指摘されている。機械学習モデルの解釈については様々な研究が行われているが、予測に寄与する特徴量を説明する方法の代表的なものとしてLIME[3]やSHAP[4]が提案されている。SHAPでは予測に寄与する特徴量について、協力ゲーム理論で用いられるShapley valueと同様の枠組みで計算できることを示した。またSHAPでは特定の機械学習モデルに特化した計算の高速化手法についても提案されている[5]。

2. 開発目的

特定機能病院やがん診療連携拠点病院など地域医療の中核病院では、術後等の入院期間中の合併症の発症は、在院日数の増加や重篤なケースでは死亡に繋がる重要な問題である。我々は入院後合併症の中でも死因として大きい割合を占める肺炎を対象として、入院時の患者の状態を元に入院後の肺炎発症を予測することで、医療現場の負担軽減や患者予後の改善に役立つことを目的として、本研究を行った。

また緒論で述べたように、機械学習を活用した合併症の予

測において説明可能な AI の技術を活用した研究は少ない。 本研究では SHAPを活用して、機械学習による予測モデルが 行った肺炎発症の予測において、患者の入院時のデータが どのように影響したかを可視化、分析した。

3. システム概要

3.1 対象データ

宮崎大学医学部附属病院の2013年4月1日~2017年3月31日に入院した延べ患者12022人のDPC、データウェアハウス(DWH)のデータを使用した。また本研究での対象とする患者グループの入院時疾患はICD10分類におけるC00-D48"新生物<腫瘍>"とし、予測対象の入院後合併症をICD10分類における分類表記で"肺炎"を含むものとした。

予測に用いる特徴量として、DPC からは入院契機傷病、入院時併存症等の診断情報や、年齢や体重、化学療法の有無等の診療情報を使用した。DWH からはバイタル、血液検査、患者状態(認知障害や呼吸状態の異常等)を用いた。使用した特徴量は全部で194個であった。

3.2 前処理

本研究の予測モデルの使用想定としては、入院時の情報からその後の肺炎の発症を予測することとしている。そのため、機械学習に用いるデータは入院単位のデータとなるように整形した。また予測の正当性を守るために、入院時に肺炎を発症している患者は除いた。さらに検査データは入院日の前後3日以内で、複数ある場合は最も入院日に近いものを採用した。その他の前処理として、欠損値の補完、カテゴリデータのフラグ化、データの標準化等を行った。前処理後、機械学習にデータ全体の75%、予測結果の評価にデータ全体の25%

を利用した。

以上の処理の後、精度向上のために特徴量選択を行なった。まず全特徴量に対して Random Forests[6](以下、RFと表記)を適用し、各特徴量の重要度を算出して、上位に入る特徴量のみを利用した。予備実験の結果、最も高い精度であった上位 80 個の特徴量のみを次節以降の予測モデルの学習に利用した。

3.3 予測モデル

一般的な教師あり機械学習の手法である回帰、決定木(アンサンブル学習)、ニューラルネットワークを用いて、結果を比較した。具体的には回帰では Linear Regression(以下、LRと表記)、決定木(アンサンブル学習)では Random Forests (RF)、Light GBM[7](以下、LGBMと表記)、ニューラルネットワークでは中間層が二つ、各層に割合 0.3 のドロップアウトを適用したモデル(以下、NNと表記)の計 4 モデルを使用した。各モデルのハイパーパラメータは交差検証を行い決定した。

3.4 予測モデルの解釈

アンサンブル学習や深層学習等の複雑な機械学習モデルを用いて予測した場合、その中身はブラックボックスになっており、モデルがその予測をした理由や根拠を判断することは難しい。そこで予測ごとに単純なモデルをあてはめて、これを元のモデルの解釈可能な説明モデルとして定義する手法が考案されている。本研究で活用した SHAP は、ある入力に対して予測を行なった際に、その予測の根拠を提示する方法の一つであり、様々な機械学習モデルに適用することができる。

LIMEやSHAPでは予測に対する説明モデルとして線形モデルを導入し、各特徴量の予測に対する貢献度を示す係数を提示する。係数が正であればその特徴量は予測値に対して正の寄与をし、係数が負であればその特徴量は予測値に対して負の寄与をすると解釈する。また、係数の絶対値が大きいほどその特徴量の影響は大きい。特に SHAPではこの係数を協力ゲーム理論の分野で用いられる Shapley value と同様の枠組みで計算する。この係数を SHAP value と呼ぶ。SHAP value を厳密に計算することは難しいため、一般には近似して解を求めることになるが、決定木ベースの手法において高速に計算を行う方法が提案されている[5]。

今回の肺炎予測に関する SHAP value の意味合いとしては、正の値が大きいほど肺炎発症に強く寄与する特徴量であり、負の値が大きいほど肺炎を発症しない方向に強く寄与する特徴量であるということである。また、その結果を(1)全体的、(2)個別的、(3)複合的に見ることで、それぞれ(1)発症予測に対する各特徴量の全体の傾向、(2)個々の入院単位の予測に対する各特徴量の寄与度、(3)特徴量の値とそれによる予測への影響度の関係性や特徴量同士の相互作用、を分析することができる。詳しい活用方法については 4.2 節で結果とともに説明する。

4. システム評価

予測精度の評価指標として AUC (Area Under the Curve) 及び F 値 (再現率と適合率の調和平均)、再現率、適合率を用いて、各予測モデルを比較した。また RF と NN に対して SHAP を適用し、合併症の発症予測全体に寄与する重要な特徴量、各入院単位の予測にそれぞれ寄与する特徴量の影響、及び予測全体に寄与する特徴量間の相互作用を可視化、分析した。

4.1 予測モデルの精度評価

表1に、各予測モデルのAUC、F値、再現率、適合率を示す。再現率と適合率は、肺炎発症の予測確率から、F値が最大になるように閾値を設定し求めた。AUCに関してはRFの0.833が最高の値となり、F値に関してはNNの0.421が最高の値となった。

表 1 各予測モデルの精度

評価指標	LR	RF	LGBM	NN
AUC	0.813	0.833	0.813	0.814
F値	0.379	0.380	0.404	0.421
再現率	0.443	0.387	0.425	0.377
適合率	0.331	0.373	0.385	0.476

本予測モデルを実際の医療現場で利用した場面を想定して結果を解釈する。患者の入院時に、入院後に肺炎を発症する可能性について示唆するとする。NN を利用した場合、入院後に実際に肺炎を発症した患者のうち、37.7%を予測できたという結果となる。また予測モデルが、肺炎が発症すると予測した患者のうち 47.6%が実際に発症したという結果となる。精度の向上方法については、考察にて後述する。

4.2 SHAP による予測モデルの解釈

RF、NNの予測結果に対し、SHAPを用いて予測に寄与した特徴量を可視化し、解釈を行った。前提として、医学的、臨床的な根拠は考慮していないため、それらの観点からは理解が難しい場合も考えられる。

4.2.1 Summary Plot

図 1、2 はそれぞれ RF、NN の Summary Plot と呼ばれるもので、予測結果に対して寄与する特徴量を表現している。縦軸は特徴量の重要度順となっており、上にあるほど肺炎発症の予測結果に寄与している。また横軸は SHAP value であり、正の値は肺炎発症に対して正(プラス)の寄与をし、負の値は逆に負(マイナス)の寄与をする。絶対値が大きいほど寄与が大きい。色については、赤が各特徴量の数値が大きく、青が小さいケースを表している。例えば、図 1 の chemo_0 は化学療法を受けていない場合に 1、受けている場合に 0 の値をもつ特徴量であるが、青で表される患者群(化学療法を受けている患者群)は SHAP value が大きいことが分かる。つまり化学療法を受けていることが肺炎の発症に正の影響を与えていることが読み取れる。また図 1、2 を比較すると、RF と NN で縦軸の順番が異なっていることから、予測モデル間で予測の際に重要視しているポイントが違うことも分かる。

RF(図1)では、肺炎発症予測に対して正に働く要因は、化学療法(経口、経静脈、経動脈を除く)をしたこと(chemo_3 が青)、"非ホジキン<non-Hodgkin>リンパ腫のその他及び詳細不明の型"であること(C85_flag が赤)、"リンパ性白血病"であること(C91_flag が赤)等が分かる。一方で肺炎発症予測に対して負に働く要因は、赤血球分布幅が低いこと(RDW が青)、乳酸脱水素酵素が低いこと(LD が青)等が分かる。

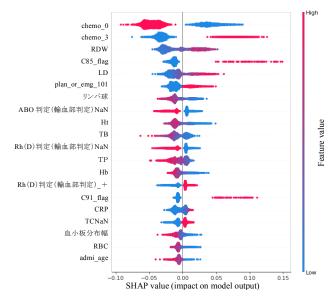


図 1 RF の Summary Plot

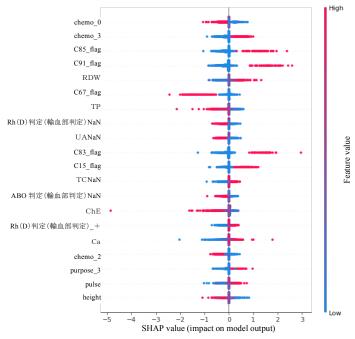


図 2 NN の Summary Plot

4.2.2 Force Plot

巻末図1~7はForce Plotと呼ばれるもので、1患者1入院単位で各個別に予測された肺炎の発症確率及び予測に寄与した特徴量を確認できる。医療現場での実運用を想定すると、ある患者の肺炎発症リスクを示唆するとともに、寄与する特徴量とその寄与度を提示できる。横軸は予測モデルが出力した肺炎発症の確率で、最小0、最大1をとる。黒い太字が予測された肺炎発症の確率である。赤い特徴量が肺炎発症に対して正の寄与をし、青は負の寄与をする。幅が大きい特徴量ほど、寄与が大きい。

RFの結果(巻末図 1~4)として、予測結果が True Positive (以下、TP と表記)かつ予測確率が高かった(肺炎発症の確度が高かった)患者(A)及び予測確率が低かった(肺炎発症

の確度が低かった)患者(B)、True Negative(以下、TN と表記)かつ発症予測確率が低かった(肺炎非発症の確度が高かった)患者(C)及び予測確率が高かった(肺炎非発症の確度が低かった)患者(D)を示す。

患者 A(巻末図 1)を分析する。この患者の肺炎発症のリスクとして、化学療法を受けている(chemo_3=1、chemo_0=0)こと、"非ろく濾>胞性リンパ腫"(C83_flag=1)であること、"化学療法実施の計画的な予定再入院"(plan_or_emg_101=1)であること、リンパ球の値が低め(14.2)であること等があげられる。ただ、血清総たんぱくの値が高くない(TP=7.1)ことは発症リスク低減の要因であることも読み取れる。患者 B(巻末図 2)を見ると、この患者も同様に化学療法を受けた計画的な予定再入院であったことが、発症リスク上昇の要因であることが解釈できる。しかし ALP=146、リンパ球=25.21、好中球=63.44であることがリスクを低減させていることも分かる。

次に患者 C(巻末図 3)を分析する。特定の化学療法を受けていない(chemo_3=0)ことや RDW=13.4 等が発症リスクを減少させ、結果的に発症をしないと予測していることが分かる。また患者 D(巻末図4)を見ると、患者 B(巻末図2)と同様の発症リスク上昇の要因を持っているが、LD=175、最低血圧(nBloodPressLies_bottom_ave)=56 であること等がリスクを減少させ、結果的に発症をしないと予測していることが分かる。

NN の結果(巻末図 5~7)として、TP かつ発症予測確率が高かった(肺炎発症の確度が高かった)患者(E)、TN かつ発症予測確率が低かった(肺炎非発症の確度が高かった)患者(F)及び予測確率が高かった(肺炎非発症の確度が低かった)患者(G)である。TP かつ発症予測確率が低いケースはなかった。

患者 E(巻末図 5)では"非ホジキン < non-Hodgkin > リンパ腫のその他及び詳細不明の型"であること(C85_flag)、"化学療法実施の計画的な予定再入院"(plan_or_emg_101=1)であることが主なリスク上昇要因である。患者 F(巻末図 6)では発症リスクを下げる要因として、chemo_3=0、最高血圧(nBloodPressLies_top_ave)=115.5、リンパ球=45.8 が読み取れる。患者 G(巻末図 7)では、他では見られなかった特徴量"喫煙なし"(Smoking=0)及び、RDW=13.8 がリスク低減要因として現れていることが分かる。

4. 2. 3 Dependence Plot

図 $3 \sim 7$ は Dependence Plot と呼ばれるもので、ある特徴量 (以下、主特徴と表記)の値とその SHAP value の関係を表したものである。また、同時に他の一つの特徴量(以下、副特徴と表記)との依存性も確認できる。縦軸には主特徴の SHAP value、横軸に主特徴の値、色で副特徴の値(赤:値が大きい、青:値が小さい)を示している。図 4×5 が RF、図 6×7 が NNの Dependence Plot である。

図3はRDW(赤血球分布幅)に対するchemo_0(化学療法なし)の依存性を示した Dependence Plot である。RDW の基準値上限 14.5 前後を境に SHAP value(肺炎発症への寄与)の正負が逆転していることが分かる。RDW が 14.5 付近より大きい場合には肺炎発症に寄与し、逆に小さい場合には肺炎発症をしない方向に寄与する。また、化学療法を行わないことが、RDW の肺炎発症への寄与度を正負どちらにも増大する傾向にある。

図 4 は C85_flag("非ホジキン<non-Hodgkin>リンパ腫その他及び詳細不明の型"であるか)に対するplan_or_emg_101("化学療法実施の計画的な予定再入院"であるか)の依存性を示した Dependence Plot である。

C85_flag=1 がリスク上昇要因であることが分かる。また C85_flag=0 の場合と比べて、C85_flag=1 の場合は SHAP value の値域が広く、発症リスクへの影響に個人差があることを示唆している。また、plan_or_emg_101=1 が、C85_flag の 肺炎発症への寄与度を正負どちらにも増大する傾向にある。

図 5 はリンパ球に対する chemo_0(化学療法なし)の依存性を示した Dependence Plot である。リンパ球の値が 15 付近で SHAP value の正負が逆転している。図 3 とは逆に、化学療法を行わないことが、リンパ球の肺炎発症への寄与度を正負どちらにも抑制する傾向にある。

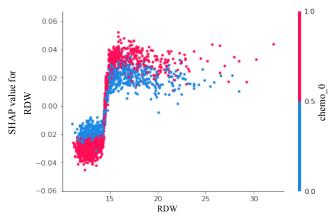


図 3 RDWの chemo_0との Dependence Plot

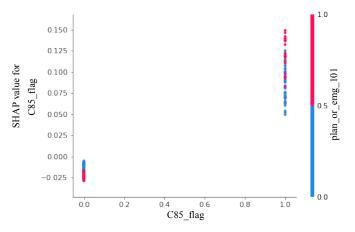


図 4 C85_flag の plan_or_emg_101 との Dependence Plot

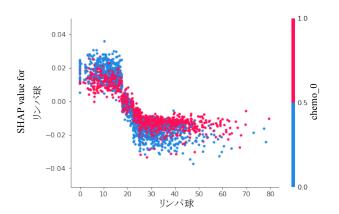


図 5 リンパ球の chemo_0 との Dependence Plot

続いて NN の予測に寄与した特徴量の Dependence Plot を示す。図 6 はTP(血清総たんぱく)に対する Alb(アルブミン)の依存性を示した Dependence Plot である。 TPが低いと発症リスクを高め、逆に高いと発症リスクを抑える傾向にある。また TP と Alb ともに値が大きいほど発症リスクを抑えるという正の相関関係があることも読み取れる。

図 7 は RDW に対する chemo_0(化学療法なし)の依存性を示した Dependence Plot である。図 3 (RF における同じ特徴量の Dependence Plot)と同様に、RDWの一定の値(図7では0付近)で SHAP value の正負が逆転しているが、閾値が異なる。また、化学療法を行わないことの影響(赤と青の差異)はNNでは図3のRFのときほど顕著にはなく、RDWの値が2より大きい領域でわずかに影響がみてとれる程度である。

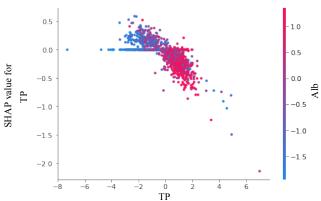


図 6 TPの Alb との Dependence Plot

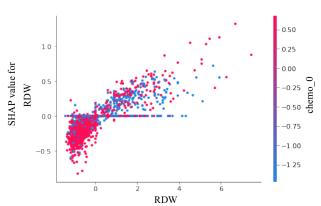


図 7 RDWのchemo_0とのDependence Plot

5. 考察

予測モデル及び説明可能な AI について考察する。

予測モデルの精度向上の方法としては、三点考えられる。一つ目は機械学習モデルの再考である。本研究では一般的な機械学習モデルを採用したが、より適切な機械学習モデルを広く探索・検討を行うことで精度がよい別のモデルが見つかる可能性がある。またハイパーパラメータ等のチューニングにより精度が改善する余地がある。二つ目は前処理の工夫である。例えば検査値データのフラグ化を臨床的な観点からより精緻に行うことなどで、精度が向上する可能性がある。三つ目はデータの増量である。本研究では予測モデルの学習に必要な症例数を確保するため、対象の合併症を ICD10 分類における分類表記で"肺炎"を含むものという広い範囲で検

証を行った。しかし、データが増えることで細菌性肺炎やウイルス性肺炎など個別の対象に特化した予測モデルの開発も可能となると考えられる。

また、本研究では宮崎大学医学部附属病院のデータを用いて機械学習モデルを開発したが、病院の特徴によってモデルが過学習をしている可能性があり、本研究で開発したモデルを他病院のデータに適用した場合には、精度が落ちる可能性が高い。過学習の対策として、多施設の大規模医療情報データベースを用いて学習することでより汎用的な機械学習モデルを得ることが期待される。次節に今後の取り組みを述べる。

説明可能な AI について、本稿では SHAP を用いて予測 モデルの解釈を試みた。予測に寄与した特徴量について、 得られた結果を元に解釈を示したが、臨床的な解釈をどのよ うに行っていくかについては今後の課題である。また説明可 能な AI の分野では、予測に寄与する特徴量の解釈以外にも 様々な手法が研究されており、有用な手法について今後も利 用を検討する。

6. 結論

入院後合併症の中でも死因として大きい割合を占める肺炎を対象として、事前に発症を予測することで医療現場の負担軽減や患者予後の改善に役立つことを目的として、本研究を行った。予測モデルを複数用いて肺炎の発生を予測し、その予測モデルにSHAPを適用して各特徴量がどのように予測に影響を与えたかを可視化、分析した。

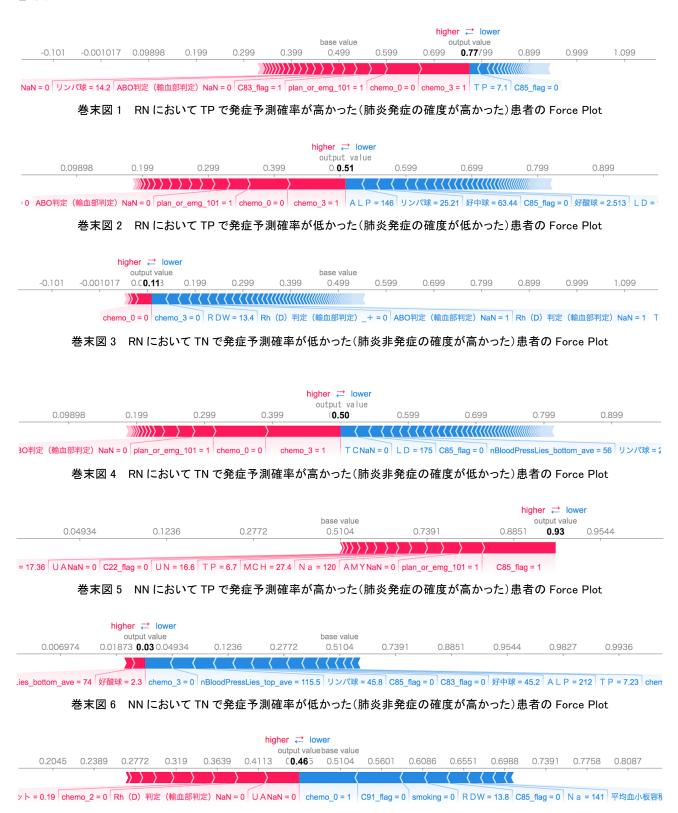
予測の精度については、AUC では RF が 0.833、F 値では NN が 0.421 (再現率: 0.377、適合率: 0.476) でそれぞれ最高の値を記録した。予測の解釈については、RF と NN に対して SHAP を適用した。合併症の発症予測に対する重要な特徴量、各患者入院単位の予測に対する特徴量の影響及び予測に対する特徴量間の相互作用を可視化、分析した。

今後は肺炎のみに留まらず、複数の合併症をまとめて予測するモデルの開発を予定している。また、多施設の大規模医療情報データベースを用い、症例数を大幅に増やして予測精度を上げるとともに、EHRと連携しアラートメッセージを医療機関に送信する仕組みを検討する。

参考文献

- Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S et al. Predicting macro-and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. Diabetes Care 2013; 36: 1193-9.
- 2) 脳出血後の肺炎合併を入院時の意識レベルで予測【日本医療情報学会】. 医療情報サイト m3.com, 2018. [https://www.m3.com/open/clinical/news/article/616919/ (cited 2019-Aug-25)]
- 3) Marco Tulio Ribeiro, Sameer Singh, and Carlos Guestrin. Why should i trust you?: Explaining the predictions of any classifier. In Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. ACM. 2016; 1135-1144.
- Scott M Lundberg and Su-In Lee. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In Advances in Neural Information Processing Systems 30 2017; 4768-4777.
- Scott M. Lundberg, Gabriel G. Erion, and Su-In Lee. Consistent Individualized Feature Attribution for Tree Ensembles. arXiv preprint arXiv:1802.03888 2018.
- 6) Breiman, L. Random Forests. Machine Learning 2001; 45(1): 5-32
- 7) Guolin Ke, Qi Meng, Thomas Finley, et al. Lightgbm: A highly efficient gradient boosting decision tree. In Advances in Neural Information Processing Systems 2017; 3149-3157.

巻末図



巻末図 7 NN において TN で発症予測確率が高かった(肺炎非発症の確度が低かった)患者の Force Plot