

一般口演 | 第40回医療情報学連合大会（第21回日本医療情報学会学術大会） | 一般口演

一般口演14

医療データ解析

2020年11月20日(金) 14:00 ～ 15:40 G会場 (イベントホール・特設会場2)

[3-G-3-02] 機械学習を用いた CT用 X線造影剤副作用の予測研究

*馬場 祥吾¹、水迫 友和¹、岩穴 孝²、西郷 康正³、吉浦 敬⁴、宇都 由美子²（1. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療システム情報学, 2. 鹿児島大学病院医療情報部, 3. 鹿児島大学病院臨床技術部放射線部門, 4. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科放射線診断治療学）

*Shogo Baba¹, Tomokazu Mizusako¹, Iwaanakuchi Takashi², Saigo Yasumasa³, Yoshiura Takashi⁴, Yumiko Uto²（1. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療システム情報学, 2. 鹿児島大学病院医療情報部, 3. 鹿児島大学病院臨床技術部放射線部門, 4. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科放射線診断治療学）

キーワード：Machine Learning, XGBoost, Feature Importance Score

[目的]CT用X線造影剤は画像検査に有益な情報をもたらす一方、様々な副作用症状が発生するリスクが生じる。造影剤による「意識レベル低下・アナフィラキシーショック・嘔吐あり」のような顕著な副作用の発現は、患者のQOLを著しく低下させるだけでなく、追加治療に対する医療費の増大や患者の生産性低下をもたらす。近年では、副作用の少ない造影剤の開発も進み、造影検査の危険性は改善したが、X線 CT検査の普及・進歩により造影剤の使用頻度が急速に上昇している。したがって、電子カルテ上の基本的な患者情報(性別・生化学データ・食物アレルギー、併用薬剤情報等)を用いて検査施行前に顕著な副作用の発現予測ができれば、医療安全や危機管理の向上が期待できると考えた。[方法]本研究は、2018年4月1日～2019年10月31日の1年7カ月の期間に鹿児島大学病院にて造影 CT検査を施行した12,859症例を抽出した。更に検査中に何らかの身体異常や訴えがあった患者データ293症例を対象に、Pythonを用いて機械学習 Random Forestにて施行した。[結果]Random Forestのアルゴリズムを用いて学習と評価を行った結果、テストデータの Accuracyは約70%程度の精度であることを確認した。また、Borutaによって変数選択を行った結果、生化学データ ALP,LD,Crの重要度(feature importance)が高い結果となった。[考察]本モデルでは、顕著な副作用発現を予測するには至らなかったが、造影 CT検査の施行前のスクリーニング指標としての活用が示唆され、且つ今後の検討や追加研究によって Accuracyの向上が期待できる結果となった。[結語]本研究による予測精度を更に向上することができれば、臨床現場における医療安全や危機管理に貢献できると考える。

機械学習を用いた CT 用 X 線造影剤副作用の予測研究

馬場 祥吾^{*1} 水迫 友和^{*1} 岩穴口 孝^{*2} 西郷 康正^{*3} 吉浦 敬^{*3} 宇都 由美子^{*2}

*1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療システム情報学 *2 鹿児島大学病院医療情報部

*3 鹿児島大学病院臨床技術部放射線部門 *4 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科放射線診断治療学

Prediction study of side effects of X-ray contrast agent for CT using machine learning

Shogo Baba^{*1}, Tomokazu Mizusako^{*1}, Takashi Iwaanakuchi^{*2},

Yasumasa Saigo^{*3}, Takashi Yoshiura^{*3}, Yumiko Uto^{*2}

*1 Kagoshima University Graduate school of Medical and Dental Sciences, Medical Information Sciences ;

*2 Kagoshima University Hospital, Medical Information ; *3 Kagoshima University Hospital, Radiation department ;

*4 Kagoshima University Graduate school of Medical and Dental Sciences, Advanced Therapeutics Course, Radiology

Abstract : While X-ray contrast agents for CT provide useful information for imaging, there is also the risk of various side effects occurring. The side effects of contrast agents not only significantly reduce the patient's QOL but also increase the risk of additional treatment. In order to solve these problems, the side effects of contrast agents should be expressed in basic patient information on the electronic medical record (biochemical data, concomitant drug information, etc...). Therefore, it is considered that the medical safety of drugs can be further improved by predicting the onset of the drug before the procedure. Therefore, in this study, we tried to determine the presence or absence of side effects in CT X-ray contrast media. As a result of learning and evaluation using machine learning CART, Random Forest, and XGBoost algorithms, the accuracy of test data is about 0.55 for CART, and about 70% for Random Forest and XGBoost. It was confirmed.

Keywords: Machine learning , XGBoost , Feature Importance Score

1. 緒論

Computed Tomography(以下 CT)は、ボクセル単位の X 線吸収差を画像として表現しており、CT 画像のコントラストは、基本的に組織の線源弱係数に依存している。生体の臓器間において、線減弱係数に差があるとは限らず、X 線吸収値に差がなければ、等吸収域の画像として描出される。このように、造影剤は等吸収域間のコントラスト向上を目的として使用され、臨床においては診断能の向上に関わる重要な役割を担っている。しかし、画像検査に有益な情報をもたらす一方で、検査中または検査後に様々な副作用を引き起こすことも報告されている。造影剤が引き起こす副作用の種類としては、嘔気・嘔吐・かゆみ・蕁麻疹・血圧低下等の軽度のものが多く、重篤なものとしてはアナフィラキシーショック・心停止・呼吸困難等が報告されている。近年では副作用の少ない造影剤の開発も進み、造影検査の危険性は大きく減少(副作用全体で約 3%, そのうち重篤なものは 0.04~0.004%¹⁾)したが、X 線 CT 検査の普及・進歩により造影剤の使用頻度が、近年、急速に上昇している。造影剤による副作用の防止は、問診である程度の予測は可能であるが、問診に十分な時間の確保が困難な場合もあり、また、患者の背景によってはリスクを背負っても造影検査を施行せざるを得ない場合も少なくない。

したがって、本研究では、造影 CT 検査時の副作用発現をリア

ルワールドデータである大規模病院情報から、機械学習のアルゴリズムを用いて予測を行い、解析を行った。

2. 目的

造影剤は疾病の診断に欠かせない薬剤であり、患者の背景によってはリスクを背負っても造影検査を施行せざるを得ない場合もある。副作用発現の確実な予測・予防は不可能ではあるが、副作用の発生を予測することができれば、リスクが高いと判定された際の造影剤を使用しない代替検査への考慮や十分な予防措置を実施する等の慎重な対応を行うことができると考え、検査前に予測できるアルゴリズムの提案を行った。

3. 方法

3.1 本研究で用いたプログラミング言語

本研究では、プログラミング言語 Python と Python のオープンライブラリとして機械学習の分野で多くの研究に用いられている scikit-learn を用いて試行を行った。

Python を使用する利点は Numpy や pandas, matplotlib といった数値計算やグラフ描画といった、分析・結果の可視化を行うための多彩なライブラリが備わっていることである。また、scikit-learn には、分類や回帰、クラスタリング等の機能が実

装されているだけでなく、様々な評価尺度やクロスバリデーション、パラメータのグリッドサーチ等の機能も含まれている。

3.2 期間・対象

2018年4月1日～2019年10月31日の期間に鹿児島大学病院にて造影CT検査を施行した12,859症例を抽出、更に造影剤コメントに検査中または検査後において副作用症状の記載があった患者データ293症例を対象に機械学習にて分析を行った。

3.3 データセット概要

解析に使用するデータは患者情報(性別・T-BIL・D-BIL・AST・ALT・LD・ γ -GTP・ALP・ChE・BUN・Cr)、使用薬剤情報、アレルギー情報を活用した。薬剤情報に関しては、多剤併用によるポリファーマシー効果を考慮した併用薬剤総数を変数とし、更に患者が使用している薬剤を解剖学的部位・器官を示す「ATCコード第1レベル」に基づき、バイナリ変数に変換して分析に活用した。

また、目的変数である副作用の有無判定に関しては、造影剤コメント欄に「意識レベル低下」、「アナフィラキシーショック」、「嘔吐あり」、「膨満疹出現」等のような患者のQOL低下や追加治療が考慮されるような目視で確認できる身体異変症状の記載があった場合を「造影剤副作用有」、それ以外の記載に関しては「造影剤副作用無」としてバイナリ変数に変換した。

表1 ATC第1レベル別発症分類

A	消化管および代謝 ・血糖・下痢・感染・嘔吐・疾患の進行
B	血液、および血液を生成する器官 ・貧血・出血・膿瘍・体液過剰
C	循環器系 ・血腫・静脈炎・頻脈・浮腫・肝機能異常
D	皮膚 ・紅斑・皮膚剥脱・乾燥肌・掻痒
G	泌尿生殖器系・性ホルモン ・出血・消化器疾患・血管性浮腫・先天異常、 ・塞栓症
H	全身性のホルモン調整剤、性ホルモンとインスリンを除く ・下痢・鼻炎・腹部膨満・先天異常・胸痛
J	全身性の抗感染症薬 ・タンパク尿・下痢・発疹・血尿・肝炎、 ・無顆粒球症
L	抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤 ・白血球減少・リンパ球減少症・血小板減少症
M	筋骨格系 ・関節痛・消化器疾患・肝機能異常・無顆粒球症、 ・筋膜炎
N	神経系 ・神経系疾患・精神障害・運動障害
P	駆虫性薬剤、殺虫剤、忌避剤 ・発疹・頭痛
R	呼吸器 ・頻脈・不整脈・低血圧・咽頭痛

S	感覚器系 ・苦味・角膜びらん・角膜混濁・筋膜炎、 ・流涙増加
V	その他 ・味覚障害・無顆粒球症・健忘・過敏性、 ・パニック反応

欠損値を持つデータセットに対する機械学習の対策としては、欠損値を含むサンプル全てを除外して行う完全ケース分析と欠損値を補完して行う手法がある。本研究におけるデータセットの場合、完全ケース分析を行うと解析結果に大きな歪みを生じてしまう可能性があったため、欠損値に中央値を用いてデータ補完を行った(表2参照)近年は多重代入法という手法が考案されているが、実装されているシステムは限定されている⁶⁾。

表2 説明変数の欠損値データの取り扱い

No	変数	欠損数	代入値
目的変数	副作用の有無	0	-
No.0	性別	0	-
No.1	T-BIL	24	0.7
No.2	D-BIL	24	0.1
No.3	AST	19	21
No.4	ALT	19	17.5
No.5	LD	24	180
No.6	γ -GTP	36	26
No.7	ALP	46	242
No.8	ChE	128	291
No.9	BUN	18	13.2
No.10	Cr	18	0.72
No.11	併用薬剤数 (注射)	0	-
No.12	併用薬剤数 (内服薬)	0	-
No.13	食物アレルギー	0	-
No.14	ATC分類A	0	-
No.15	ATC分類B	0	-
No.16	ATC分類C	0	-
No.17	ATC分類D	0	-
No.18	ATC分類G	0	-
No.19	ATC分類H	0	-
No.20	ATC分類J	0	-
No.21	ATC分類L	0	-
No.22	ATC分類M	0	-
No.23	ATC分類N	0	-
No.24	ATC分類P	0	-
No.25	ATC分類R	0	-
No.26	ATC分類S	0	-
No.27	ATC分類V	0	-

3.4 倫理的配慮

本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 疫学研究等倫理委員会の承認(受付番:190235 疫)を受けて実施した。

3.5 機械学習アルゴリズム

本研究は、機械学習 Classification and Regression Trees(以下: CART),Random Forest(以下: RF),eXtreme Gradient Boosting(以下: XGBoost)の 3 つの木に基づく手法を用いて比較・検討を行った。

(i) CART

CART は決定木の数あるアルゴリズムの中でも最も使用される手法。目的変数を最も効果的に分類できるよう、Gini 係数という指標を用いて分岐を行っていく手法。

(ii) RF

RF はバギング(bagging)で得られた木を改良したものである。バギングと同様、ブートストラップというテクニックを用いて、一つのデータセットから、いくつものデータセットを作成(バギング: 全予測変数の数がランダムサンプル数, RF: 全予測変数の数の平方根がランダムサンプル数)する。その複製したデータセット一つにつき一つの学習器を作成し、作成した全ての結果を統合・組み合わせ、学習器の多数決を行うことで、最終的な予測を行う手法。

(iii) XGBoost

XGBoost は GBDT(Gradient Boosting Decision Tree, 以下 GBDT)実装の1つであり、高い精度を持つアンサンブル学習もモデルとして多用されている。XGBoost で用いられているブースティングアルゴリズムは弱識別器(weak learners)の集団を直列的に結合することで、予測における正確性を高めるアルゴリズムである。また、XGBoost の根幹を成している理論 GBDT は、決定木を複数作成し、2 つ目以降の木は前の決定木の予測値の差に対して学習を行うことで、決定木を構築していく手法となっている。この手法より、正しく予測されたデータに対しては重みを小さく、誤って予測されたデータに対しては重みを大きくしていく、精度を高めていくこととなる(図 1 参照)。

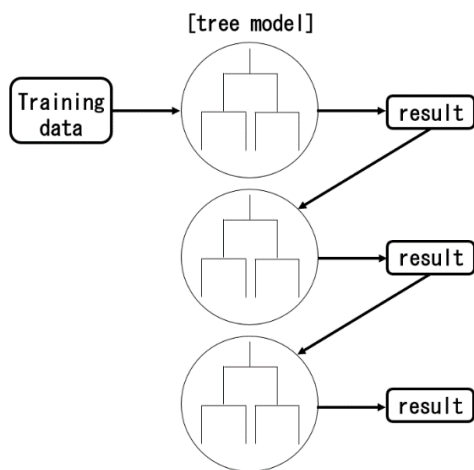


図 1 XGBoost 概要

XGBoost の目的関数は以下の式で表される。

$$L(\phi) = \sum_{i=1}^n l(y_i, \phi(x)) + \sum_{k=1}^K \Omega(f_k) \quad (1)$$

第一項目が損失項であり、 l は損失関数を表す。損失関数には対数尤度や平均二乗誤差などが使われる。第二項目は正則化関数を表す。以下、正則化関数を定義する。

$$\Omega(f_k) = \gamma T + \frac{1}{2} \lambda \|\omega\|^2 \quad (2)$$

4. 結果

表 3 に示すように、決定木モデルである CART よりもアンサンブル学習を用いた RF, XGBoost が AUC, Accuracy 共に良い結果を示すことができた。特に XGBoost の結果は RF よりも良い結果を示し、RF が AUC: 0.56, Accuracy: 0.67 という結果であったにもかかわらず、XGBoost の結果では AUC: 0.64, Accuracy: 0.72 という結果となった。したがって、アンサンブル学習のバギングを用いる RF よりブースティングを用いる XGBoost の方がわずかながら高い精度を示すことができた。尚、表 3 に示す XGBoost の結果はハイパーパラメータのチューニング後の結果を掲示している。

表 3 学習モデルの結果

	AUC	Accuracy
CART	0.49	0.55
RF	0.56	0.67
XGBoost	0.64	0.72

チューニング前の XGBoost の AUC: 0.60 という結果であり、パラメータチューニングを行ったことで AUC が 0.04 向上している。以下、ハイパーパラメータのチューニングした変更点を示す。その他のパラメータに関しては、デフォルト値を採用した。

表 4 XGBoost best parameters

Parameter項目	変更値
colsample_bylevel	0.762
max_depth	3
subsample	0.754

変更したブースターパラメータの説明・詳細を以下に示す。

- colsample_bylevel: 分割における列 subsample 比率。
- max_depth: 木の深さの最大値。過学習の抑制。
- subsample: 各木においてランダムに抽出される標本の割合。小さくすることで、過学習を避けることができるが保守的なモデルとなる。

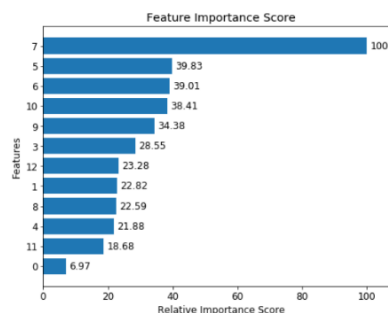


図 2 Feature Importance Score

図2の結果は,XGBoostの分類モデルにおける変数の重要度(Feature Importance Score)の上位値を示したものである。上位よりALP,LD, γ -GTP,Cr,BUNと続く重要度の結果であった。以下の順位については,表2の説明変数のNoを参照していただきたい。

5. 考察

本研究は検査前に得られる基本的な患者情報より,CT用X線造影剤副作用を予測するモデルをCART,RF,XGBoostの3つのモデルについて評価・検討を行った。表3に示した通り,3モデルともAUC・Accuracyの結果は十分に高い精度とは言えず,最も精度の高かったXGBoostの結果でAUC:0.64,Accuracy:0.72という値を示した。したがって,本研究に用いた3モデルともnegative(副作用発現なし)とpositive(副作用発現あり)に対する機械学習分類器の反応の正規分布に対しては大きな有意差はなく,精度の低い結果であったと言える。この結果に関しては,造影剤副作用の発生率が約3%程度⁸⁾と,低い発生率であることだけでなく,基本的な患者情報だけでは発現の予測は困難であったと考える。また,図2に示したFeature Importance Scoreの結果からも,本モデル構築に最も寄与した変数はALPであり,その他,使用した変数は本モデル構築に大きな影響を与えていなかった。特に食物アレルギー,薬剤ATC分類の変数に関してはモデル構築にほぼ寄与していない結果となった。近年の副作用に関する研究では,薬剤効果や副作用の個人差は遺伝子多型による薬剤を代謝する酵素の活性の違いが大きな原因の一つであるとされており,本研究のような副作用予測モデルの精度を向上させるには遺伝子情報を含めることが,有効な手段であると考えられるが,遺伝子検査は費用も高く,遺伝子情報を取り入れたモデル構築の提案は更に時間を有すると考えられる。

しかし,XGBoostに関しては2モデル(CART,RF)と比較しても精度は大きく向上しており,ブースティングアルゴリズムの有能性を理解することができた。したがって,今後のアルゴリズムの検討としては,新たな変数追加や2019年10月に発表されたXGBoostと同じブースティング派生形であるNatural Gradient Boosting¹¹⁾(NGBoost:パラメータ空間の構造を考慮した自然勾配法を用いて,これまでの勾配ブースティングでは予測できなかった確率分布も予測を可能とする。)を用いることも視野に入れた検討も必要ではないかと考える。

6. 結論

診療放射線技師が,造影剤副作用に対して神経質になるのは副作用の第一発見者となり,緊急コールや応急処置を担う重要な役目になるからである。そのため本研究による予測精度が更に向上することができれば,臨床現場における医療安全や危機管理が更に向上するだけでなく,患者のリスクを考慮した選択的な画像診断検査への発展が期待できると考える。

COI 開示

本研究に関連し,開示すべきCOI関係にある企業はない。

参考文献

- 1) 村上優子. "X線造影検査とその副作用." 日本バイオレオロジー学会誌 8.4 (1994): 37-40.
- 2) 片山仁, et al. "低浸透圧ヨード造影剤の副作用 (第1報)." 日本医学放射線学会雑誌 51.6 (1991): 632-642.

- 3) 江谷典子. "創薬データマイニングにおける副作用予測モデルの提案." 研究報告データベースシステム (DBS) 2014.27 (2014): 1-6.
- 4) 岡田孝, et al. "分類樹説明変数による副作用自発報告データベースのマイニング." SIG-KBS 5.01 (2015): 7-12. Leo, B.: Random forests, Machine learning, Vol.45, No.1, pp.5-32, 2001
- 5) 金明哲: 決定木と集団学習, ESTRELA, No.133, pp62-67, 2005.
- 6) 藤田広志, 上杉正人, 平原大助, 斎藤静司: 医療 AI とディープラーニングシリーズ python による医用画像処理入門 Medical AI and Deep Learning Series pp183-192
- 7) Julian Avila, Trent Hauk: Python 機会学習ライブラリ scikit-learn 活用レシピ 80+ pp257-305
- 8) 片山良平: 超実践知っておきたい造影剤の副作用ハンドブック
- 9) Keita Nishikawa, Nanae Tanemura, Takahiro Yakoh, Hisashi Urushihara: Predict of drugs potential risks using machine learning
- 10) 池田武史, et al. "ポリファーマシーによる薬物有害事象 (低血圧症) の発生を予測する規則分類器の評価." 人工知能学会全国大会論文集 第34回全国大会 (2020). 一般社団法人人工知能学会, 2020.
- 11) Duan, Tony, et al. "Ngboost: Natural gradient boosting for probabilistic prediction." arXiv preprint arXiv:1910.03225 (2019).