

ポスター | 医療データ解析

ポスター6

医療データ解析・医療支援

2021年11月20日(土) 09:00 ~ 10:00 P会場 (イベントホール)

[3-P-1-01] 機械学習を用いた COVID-19重症化・予後予測と UIの開発

*飯島 一智¹、田岡 和城²、坪坂 歩³、岡本 耕⁴、原田 壮平⁵、土井 洋平⁶ (1. 横浜国立大学大学院工学研究院, 2. 東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科, 3. 東京大学医学部附属病院総合研修センター, 4. 東京大学医学部附属病院感染症内科, 5. 東京大学医学部附属病院感染制御部, 6. 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科)

*Kazutoshi Iijima¹, Kazuki Taoka², Ayumu Tsubosaka³, Koh Okamoto⁴, Sohei Harada⁵, Yohei Doi⁶ (1. 横浜国立大学大学院工学研究院, 2. 東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科, 3. 東京大学医学部附属病院総合研修センター, 4. 東京大学医学部附属病院感染症内科, 5. 東京大学医学部附属病院感染制御部, 6. 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科)

キーワード : COVID-19, Machine Learning, Prognostic Prediction Model

【目的】 COVID-19は多くの症例は無症状で経過するが、重症化し集学的治療が必要となる症例も存在することから、早期に重症化や死亡の確率を予測することは医療リソースの有効利用の観点から極めて重要である。本研究では、COVID-19患者の臨床情報より機械学習の手法を用いて重症化・予後予測システムを構築するとともに、個別の患者の臨床情報から重症化スコア、予後スコアを出力するUIの開発を行なった。

【方法】多施設共同研究にて、2,064例の患者の臨床情報を機械学習の手法を用いて重症化・予後予測システムを構築した。

【結果と考察】機械学習を用いて重症度及び予後を予測するモデルを作成し、モデルの精度を検証した。重症度モデルの成績は AUC 0.87、正解率82%、予後予測は AUC 0.88、正解率85%であった。学習済みの重症度および予後予測モデルを用い、個別の臨床データをもとに重症度および予後スコアを出力するシステムのプロトタイプについても開発した。

【結論】重症化を早期に判断することが可能となる本システムを用いることで、限られた医療資源を有効に活用でき、医療崩壊の抑止や死者数の減少に貢献できる可能性がある。

機械学習を用いた COVID-19 重症化・予後予測と UI の開発

飯島一智^{*1}、田岡和城^{*2}、坪坂歩^{*3}、岡本耕^{*4}、
原田壮平^{*5}、土井洋平^{*6}

*1 横浜国立大学大学院工学研究院、*2 東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科、
*3 東京大学医学部附属病院総合研修センター、*4 東京大学医学部附属病院感染症内科、
*5 東京大学医学部附属病院感染制御部、*6 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

Prediction of Severity / Mortality Using Machine Learning and and Development of UI

Kazutoshi Iijima^{*1}, Kazuki Taoka^{*2}, Ayumu Tsubosaka^{*3},
Koh Okamoto^{*4}, Sohei Harada^{*5}, Yohei Doi^{*6}

*1 Faculty of Engineering, Yokohama National University, *2 Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, *3 General Education Center, The University of Tokyo Hospital, *4 Department of Infectious Diseases, The University of Tokyo Hospital, *5 Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital, *6 Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University, School of Medicine

COVID-19 progresses asymptomatic in many cases, but since there are cases in which it becomes severe and requires multidisciplinary treatment. From the viewpoint of effective use of medical resources, it is extremely important to predict the probability of aggravation or death at an early stage. In this study, we constructed a severity / mortality prediction system using machine learning from clinical information of COVID-19 patients. We applied machine learning techniques to international clinical data from 2,064 patient with COVID-19 treated at 15 hospitals in Japan and 3 hospitals in New York City. The CatBoost algorithm was selected based on the prediction accuracy. From 15 important clinical features, the accuracy of mortality prediction yielded best performance (AUC 0.88) and predictions of severity yielded reliable best performance as well (AUC 0.87). Using severity and mortality prediction model, a prototype of a system that outputs severity and mortality score based on individual clinical data were also developed. By using this system, which enables early judgment of aggravation, it is possible to effectively utilize limited medical resources and contribute to the prevention of overwhelming hospitals and the reduction of the number of deaths.

Keywords: COVID-19, Machine Learning, Prognostic Prediction Model

緒論

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が世界規模で猛威を振るっている。COVID-19 患者の大多数が無症状あるいは軽度の症状を示す一方、5~10%は重症化し、死に至る可能性がある^{1,2)}。こういった COVID-19 の特性により、医療リソースの圧迫とともに、自宅療養中の重症化が大きな問題となっている。したがって、重症化や死亡を早期に予測することが重要である。

COVID-19から死亡率を予測するために、機械学習を使用したいくつかのリスク予測モデルが報告されている^{3,4,5)}が、実際の臨床診療で患者をトリアージするための実用的なツールはまだ確立されておらず、機械学習と分析を使用して、各患者に最適な治療法を提案する方法はまだ開発されていない。

目的

本研究では、初診時に利用可能な臨床情報に基づき、機械学習を用いてその後の疾患の重症度と死亡率を早期に予測するモデルを開発することを目的とした。これまで、予測モデルは単一の医療システムまたは地域からのデータセットに基づいて構築されていたため、人種、民族、および地域多様性を適切に反映していない可能性があった。COVID-19パ

ンデミックの性質を考慮して、本研究では、米国と日本のコホートからのデータセットを使用することで、より一般的に適用可能な予測モデルを開発することとした。

血液検査の結果や画像データを使用せずに患者の転帰を予測するツールは、感染爆発時におけるトリアージでの利用が期待される。このシステムを使用することにより、特に集中治療領域における限られた医療リソースを、それらを必要とする患者に効果的に使用することが可能になると期待される。

方法

本研究は2020年1月1日から2021年1月30日までに日本の15病院とニューヨークの3病院に入院したCOVID-19患者の後ろ向きコホート研究として実施した国際的な多施設研究プロジェクトである。本研究は東京大学倫理委員会により一元的に承認を受けた(2020142NI)。

本研究のデータセットは18の参加病院で収集された2233例の電子医療記録(臨床的特徴(発熱、咳、下痢など)、バイタルサイン、既往歴、定期的な投薬、血液検査、およびX線写真所見を含む計55項目)に基づく。2233例のうちSARS-CoV-2検査陽性が確認できないものなどデータの欠落のあるものを削除し、2064例の患者の記録のみを解析に利用した。2,064人の患者の内訳は、日本944例、ニューヨーク市1120

例、アジア人 957 例、白人 104 例、黒人 480 例、ヒスパニック/ラテン系 178 例などである。

データセットに含まれる COVID-19 患者情報のうち、データセット内の患者情報よりランダムにおよそ 70% (n = 1,445) をトレーニングデータ、残りの約 30% (n = 619) をテストデータとして割り当てた。不均衡を補うために、オーバーサンプリング手法を使用した。テストデータセットを使用して、最初に、機械学習ライブラリである PyCaret を使用して、15 の候補アルゴリズムから機械学習に最適なアルゴリズムの探索を行なった。

選択された CatBoost アルゴリズム⁵⁾を用い、より臨床現場で実装しやすい 15 因子、10 因子、および 7 因子での予測モデルを構築し、検証した。

結果

分析に使用されたデータは、臨床的特徴(発熱、咳、下痢など)、バイタルサイン、既往歴、定期的な投薬、血液検査、および X 線写真所見を含む合計 55 項目である。

もっとも高い予測精度を示した CatBoost アルゴリズムを用いた場合、入院時データを利用した死亡予測については、0.87 (AUC) および 0.86 (精度) であった。一方、重症化(挿管または ICU 管理)の予測については、0.85 (AUC) および 0.81 (精度) であった。

次に CatBoost アルゴリズムを用い、より臨床現場に実装しやすい少ない因子での予測について検討を行なった。解析により重要度が高いとされた 15 因子、10 因子、および 7 因子を用いた予測モデルを構築した。結果、15 因子を用いた場合、死亡予測については、0.88 (AUC) および 0.85 (精度) であった。一方、重症化(挿管または ICU 管理)の予測については、0.87 (AUC) および 0.85 (精度) とほぼ同程度であった。

死亡予測における重要度は、年齢、酸素飽和度 (SpO₂)、D-dimer、トロポニン、クレアチニン、悪性腫瘍の既往歴、LDH、糖尿病、BMI、リンパ球数、血圧、心拍数、体温、白血球数、呼吸数の順であった。一方、重症化予測における重要度は、SpO₂、年齢、LDH、D-dimmer、トロポニン、糖尿病、リンパ球数、クレアチニン、悪性腫瘍の既往歴、血圧、体温、白血球数、心拍数、冠動脈疾患の順であった。

学習済みの重症度および予後予測モデルを用い、個別の臨床データをもとに重症度および予後スコアを出力するシステムのプロトタイプ (web ブラウザで動作するタイプおよび Windows 上で動作するアプリケーションタイプ) についても開発したので、ポスター発表において紹介する。

考察

国際的多施設共同研究では、さまざまな人種や民族からなる 2,000 人を超える COVID-19 患者の臨床情報を分析し、重症度と死亡率の予測モデルとアプリケーションツールを構築した。先行研究での初期予測モデルのパフォーマンスは、精度に関しては 0.73~0.95、AUC に関しては 0.75~0.91 であると報告されている^{3),4),5)}。本システムの予測パフォーマンスは、0.88 (AUC) および 0.85 (精度) であり、これら以前に報告されたものと同等であった。先行研究が 1 つの国や地域の COVID-19 のデータセットに基づく均一性の高いデータを用いていたために高い予測精度が得られたが、本研究では、データセットが日本とニューヨークの国と人種で非常に異なる患者の背景と臨床経過を持っていたとしても、重要な特徴に重みを付けることによって予測の精度を高く維持することができた。

予測システムから出力される重症化予測スコアは、トリアージ以外にも利用可能である。薬剤の治療効果を解析する場

合には従来、ランダム化比較試験 (RCT) もしくは傾向スコアマッチング (PSM) が利用されてきた。RCT ではランダム化により、治療効果の偏りのない推定が可能になる一方、莫大な費用と時間がかかる。観察研究においてはケースバイアスを減らすために PSM の方法が一般的に使用される。PSM は、治療を受けているグループと治療を受けていないグループを制御変数に関して比較可能にすることにより、これらのバイアスを制御することができる。

今回開発したシステムにより出力される重症化予測スコアを用いた重症度マッチング分析の有効性について考える。これまで、COVID-19 患者の重症度を適切に評価することができず、候補薬剤がその重症度のグループに有効であるかどうかを判断することは困難であった。重症度を一致させた分析は、患者を重症度グループに正確に分類することでこの弱点を克服し、COVID-19 感染症の病原体の臨床試験に役立つだろう。

結論

本研究では多施設共同研究にて、2,064 例の患者の臨床情報を機械学習の手法を用いて重症化・予後予測システムを構築した。重症化を早期に判断することが可能となる本システムを用いることで、限られた医療資源を有効に活用でき、医療崩壊の抑止や死者数の減少に貢献できる可能性があるほか、ある特定の重症度グループに対して効果のある薬剤の探索に有効である可能性がある。

参考文献

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1708-20.
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 395 : 497-506.
- 3) Gao Y, Cai GY, Fang W, et al. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 5033.
- 4) Jimenez-Solem E, Petersen TS, Hansen C, et al. Developing and validating COVID-19 adverse outcome risk prediction models from a bi-national European cohort of 5594 patients. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 3246.
- 5) Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health* 2020 ; 2 : e516-e25.
- 6) Dorogush V, Ershov V, Gulina A. CatBoost: gradient boosting with categorical features support. *arXiv* 2018 ; 1810 : 11363.