

臨床情報の時系列データに基づく膵臓癌の再発予測 AI 手法の開発

小林 省吾（大阪国際がんセンター）

江口 英利（医学系研究科）

富丸 慶人（医学系研究科）

今村 宏輝（医学系研究科）

木村 輔（産業科学研究所）

松原 靖子（産業科学研究所）

櫻井 保志（産業科学研究所）

1 研究の背景

日本国内において最も多い死因は癌であり、日本人の死因の約 24.6% を占めている。その中でも、膵臓癌による死亡者数は肺や胃に続いて 3 番目に多いとされている。膵臓癌に対して最も治療効果が高く、根治可能な唯一の治療方法は外科的切除であり、切除を行わない場合と比較して生存率は高くなる^[a]。しかし、膵臓癌は予後不良の癌であり、切除を行なったとしても早期再発を認めることが多い。1980 年代および 1990 年代と比較して、2000 年以降の膵臓癌罹患者の切除後の生存率は有意に向上しているが、他の部位の癌罹患者と比較すると未だ非常に低い数値となっている。

膵臓癌が予後不良である原因の一つとして早期診断の難しさが挙げられる。膵臓癌に罹患したとしても特徴的な初期症状は現れにくく、腹痛や背中への痛み、黄疸といった症状が認められる頃には既に膵臓癌が進行している可能性がある。術後再発は、主に CT や FDG-PET といった画像検査により診断が行われる。これらの検査は癌の有無や大きさ、位置を判断する上で非常に有効な検査方法である。しかし、画像検査では腫瘍がある程度大きくなしないと検出できない点や、術後の変化と腫瘍を区別することが困難である点が問題となっている。腫瘍がまだ小さい段階における診断は予後を良好にするために重要であり、その方法を見つけ出すことが大きな課題となっている。

2 研究の目的

膵癌関連の臨床情報として図 1 で示すような診察ごとに採取された腫瘍マーカーが用いられている。しかし、それらと膵癌術後の再発との関係性は一定の相関を認めるものの^[b]、その程度は限定的である。既存研究ではその他のマーカーと組み合わせる手法や値の時系列的な推移に着目して統計学的な有意性を見出す研究が報告されている。このような臨床情報は、退院後の通院の際に取得されることが多いため、その取得間隔は患者の健康状況などに依りて異なり、また診察毎に必ずしも全ての検査を行うわけではないため、非連続的かつ非同期的な時系列データになることが多い。現在、膵臓癌疾患における外科的切除および術後の診察結果について時系列データとして取得しているが、これらの問題もあり、臨床情報の時系列データを対象とした解析は困難な課題となっている。

そこで本研究では、患者の年齢、性別、用いた術式、血液検査結果や腫瘍マーカーなどから構成される臨床情報の時系列データから膵臓癌の活動に関連する因子を抽出し、それらに基づい

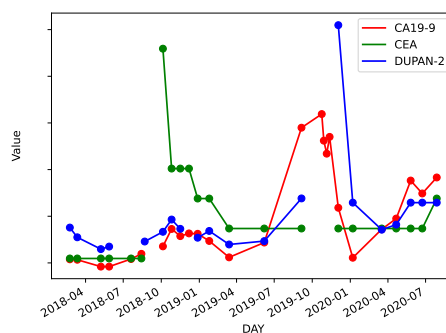


図 1: 臨床情報の時系列データの例

た各患者のための膵臓癌の再発予測手法の開発を目指した。これにより非連続的かつ非同期的な臨床情報の時系列データの利活用が可能となり、これまで実現できなかった膵臓癌の再発予測手法技術を確立することが期待される。

3 研究の方法

既に図 1 に示したように臨床情報の時系列データは個々の患者の通院の際に取得されることが多いためデータは非連続的かつ非同期的となり、その解析は困難な課題となっている。このような患者単体の疎なデータから膵癌の再発予測を実現するために、本研究では課題を二つに分割して取り組んだ。具体的には、患者データの集約による膵癌の活動に関連する因子の抽出、および、それらに基づいた各患者のための膵癌の再発予測である。

本年度は、腫瘍マーカーの情報をを用いた機械学習による膵臓癌術後の再発予測手法の開発を目指した。腫瘍マーカーとは、体内に癌ができた際にその種類によって特徴的に作られる物質のことを指す。腫瘍マーカーは癌の予後予測の指標として使用されており、血中に含まれる腫瘍マーカーの濃度が基準値よりも高い値になると、特定の癌が存在していることを示唆する。膵臓癌の診断には一般的に CA19-9、CEA、DUPAN-2 といった腫瘍マーカーが用いられる。本研究では各患者ごとに複数回にわたって測定されたこれら 3 つの腫瘍マーカーの記録から特徴量を抽出した。提案手法では一般的に用いられる特徴量に加えて、マーカー値の急激な変化や全体的な変動傾向を反映した特徴量を組み

合わせることで、腫瘍マーカーを多角的に捉えることが期待される。抽出された特徴量によって学習させた癌再発予測モデルの性能については、実際の医療データを使用した実験により評価した。

4 研究成果

本実験の目的は、提案手法を用いて腫瘍マーカーの時系列データから抽出された特徴量による膵臓癌の再発予測精度の改善を検証することである。

使用したデータセットは、2018 年から 2020 年の間に膵臓癌切除手術を受けた 89 名の患者について、検診の際に取得された様々な検査項目を後ろ向きに収集したものである。対象となる 89 名のうち、再発ありラベルが 58 名、再発なしラベルが 31 名である。ここで、Lewis 陰性患者と呼ばれる CA19-9 値が常に血液検査において検出感度以下となる患者 5 名と、データセットにおける記録内容の齟齬により再発の有無が不確かな患者 1 名について実験対象から除外した。また、再発なしラベルの患者の中には術後生存期間が非常に短く、それに伴って観察期間も短い患者が存在する。それらのデータを単に無再発者として扱うとモデルの学習において潜在的なバイアスを生じさせる可能性がある。本実験では、カプラン・マイヤー曲線に基づいて無再発生存期間中央値の 508 日よりも、術後の観察期間が短い再発なしラベルの患者 2 名について、無再発者として扱うことは妥当ではないと判断し除外した。さらに、再発者であれば再発日を基準日とし、無再発者であれば最新の検査日を基準日として補間を行なった上で、手術日から基準日の 6 ヶ月前までの期間で各マーカーの記録が 2 回未満である患者も実験対象から除外した。以上のデータ選択により、残った再発ありラベルの患者 39 名および再発なしラベルの患者 23 名の計 62 名から構成されるデータセットを実験に用いた。

本実験では提案手法によってデータセットから抽出された特徴量を用いてモデルを構築し、6 ヶ月先の癌再発を予測した。学習モデルには Random Forest および Extra Trees を用いた。また比較手法として各腫瘍マーカーの最新の検査結果のみを用いて学習したモデルを構築し予測精度を検証した。評価指標には Accuracy, Precision, Recall, Specificity, F 値および ROC-AUC を用いた。表 1 に実験結果をまとめる。両モデルにおいて提案手法を用いることで予測精度が改善され、全ての評価指標において 8 割を超える値を示した。特に Specificity について大幅に精度が改善されていることから、無再発者の検出においても本手法は有効であると考えられる。

現在、実験結果に基づいたノモグラムの生成、データセットの増強、特徴抽出の改善および研究成果の投稿を進めている。ノモグラムはある関数（モデル）の計算をグラフィカルに行える二次元の図表である。医療現場でも用いられており、例えば癌の再発においては複数の予測因子について検査結果の値を当てはめることで再発予測の大まかな確率計算に用いられている。本研究で開発した癌再発予測モデルを利用するには AI に関する知識を要するため、AI の専門家以外の人が利用するには不便な場合がある。そのため癌再発予測モデルをノモグラムへ変換することは、実際の現場に研究成果をフィードバックすることに繋がる。また本年度の実験では約 3 年間という限られた

表 1: 各評価指標における再発予測モデルの精度比較

モデル	Accuracy	Precision	Recall	Specificity	F 値	AUC
Random Forest (比較手法)	0.783	0.825	0.842	0.700	0.826	0.788
Random Forest (提案手法)	0.862	0.865	0.883	0.817	0.871	0.849
Extra Trees (比較手法)	0.655	0.723	0.717	0.550	0.713	0.800
Extra Trees (提案手法)	0.860	0.902	0.883	0.800	0.868	0.829

範囲のデータセットで手法の精度について検証した。現在、本実験で用いたデータセットを増強し、2010 年から 2021 年とより長い期間のデータセットを対象に特徴抽出の改善および精度検証を進めており、この結果に基づいて論文投稿の準備を進めている。

引用文献

- [a] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, “National failure to operate on early stage pancreatic cancer,” Annals of surgery, vol.246, no.2, pp.173–180, 2007.
- [b] Imamura H, Tomimaru Y, Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, Noda T, Takahashi H, Doki Y, Eguchi H. Diagnostic impact of postoperative CA19-9 dynamics on pancreatic cancer recurrence: a single-institution retrospective study. Updates Surg. 2024 Apr;76(2):479–486.