

AIによる肝炎ウイルス治療後の発癌リスクの定量化 ——患者毎の発癌リスクを基にした個別化診療に期待——

発表のポイント

- ◆C型肝炎ウイルス駆除後に発症する肝癌リスクを定量化する人工知能(AI)モデルを開発し、診療で使用可能なwebアプリとして公開しました。
- ◆C型肝炎ウイルス駆除後の肝癌サーベイランスを効率的に行うためには、患者毎の発癌率の推定が必須になりますが、診療現場において取得可能な患者情報から算出する具体的な手段は、これまでに報告がありませんでした。
- ◆開発された新しいAIモデルは、個々の患者の発癌リスクに応じた新たな個別化診療へ貢献できると期待されます。



肝癌リスク定量化のためのWebアプリ「Prediction model for post-SVR HCC (SMART model)」

発表概要

東京大学医学部附属病院 消化器内科の南達也 助教、検査部の佐藤雅哉 講師（消化器内科医）、建石良介 准教授、藤城光弘 教授、小池和彦 東京大学名誉教授らの研究グループは、C型肝炎ウイルス（HCV: Hepatitis C virus）（注1）駆除後の肝癌発症リスクを患者毎に定量化する人工知能（AI）モデルを開発し、診療で使用可能なwebアプリとして公開しました。

近年の治療技術の進歩により、肝癌の重要な原因ウイルスであるHCVは、ほぼ全患者において駆除が可能になりました。しかし、C型肝炎ウイルスの駆除後にも肝癌は発生し、肝炎ウイルス駆除後に肝癌を発症するリスクは患者毎に大きく異なります。肝癌発生のリスクは年齢、性別、BMI [Body mass index]（注2）といった患者背景や肝臓の状態などの様々な因子の影響を受けるため、患者毎の発癌リスクの見積もりが難しく、効率的なサーベイランス（注3）システムの構築が喫緊の課題になっています。

本研究で開発されたAIモデルは、webアプリを通じて臨床現場で使用することができ、患者データを入力することで個々の患者の発癌リスクの出力が可能です。AIモデルを診療に活用することで、個々の患者の発癌リスクに応じた新たな個別化診療への貢献が期待されます。

なお、本研究成果は9月14日（現地時間）に学術誌「Journal of Hepatology」オンライン版にて発表されました。

発表内容

〈研究の背景〉

近年の治療技術の進歩により、肝癌の重要な原因ウイルスであるHCVは、ほぼ全患者において駆除が可能になりました。しかし、HCVが駆除された後でも、肝癌発生が認められるため、HCV駆除後も定期的な肝癌のサーベイランスが必要になります。HCV駆除後の発癌のリスクは患者毎に大きく異なります。肝癌発生のリスクは患者背景や肝臓の状態など、様々な因子の影響を受けるため、患者毎の発癌リスクの見積もりが難しく、効率的なサーベイランスシステムの構築が喫緊の課題になっています。しかし、発癌リスクに応じたHCV駆除後のサーベイランス戦略は現状確立されておりません。近年、コンピューターサイエンスの一分野である機械学習技術の進歩により、複雑に組み合わさった情報に隠されたパターンを抽出して臨床における様々なイベント（病気の発症など）を予測するモデルの性能が向上しており、HCV駆除後の発癌リスクの定量化においても、機械学習(AI)を用いたアプローチが有用な可能性があります。

〈研究の内容〉

本研究では、HCV駆除後の肝癌発症に関する多施設研究グループであるSMART-Cグループに登録された、1742人の患者情報を用いて機械学習モデルを構築しました。HCV駆除を達成した時点における患者背景情報（年齢・性別・BMI）、肝臓の線維化マーカー（血小板（注4））、炎症マーカー（AST、ALT）、腫瘍マーカー（AFP（注5））、肝機能指標（総ビリルビン、アルブミン）、酸化ストレスマーカー（ γ -GTP（注6））、糖尿病の有無、飲酒歴の有無の情報を抽出し、これらのデータを元に、経過観察期間における肝癌発症リスクを定量化する機械学習モデルを構築し、大垣市民病院（岐阜県大垣市）に登録された977人の患者情報を用いてモデル精度の検証を行いました。

研究グループは、従来様々な疾患リスクの推定に用いられるCox比例ハザードモデル（注7）に加えて、ランダム・サバイバル・フォレスト（RSF: Random survival forest）（注8）や深層学習を用いたDeepSurv（注9）など4種類の機械学習モデルを用いて発癌予測モデルを構築しました。

外部検証において最も高い精度を示したのは、RSFを用いたモデルであり、変数（使用する情報）の選択を行い、最も精度の高かった7つの変数を用いたRSFモデルを最終モデル（SMART [prediction of hepatocellular carcinoma development after Sustained viral response using Machine learning Algorithm for Refining the Target of surveillance] モデル）として採用しました。SMARTモデルを用いた外部検証（大垣市民病院）、内部検証（SMART-Cグループ）におけるc-index（注10）はそれぞれ0.839、0.936と高い精度を示しました。慢性肝疾患からの発癌予測に広く用いられるスコアリングシステムであるaMAPスコア（注11）の外部検証、内部検証におけるc-indexはそれぞれ0.830、0.762でした。

計算式で表されるリスク評価法であるスコアリングシステムの場合には、論文の中に計算式を掲載することで、実臨床においても診療医が計算機を用いてスコアを計算して活用することができますが、機械学習モデルの場合には患者データをモデルに通すことで必要な情報が出力されるため、モデル自体にアクセスすることが必要です。そのために診療での活用が難しいという問題点がありました。そこで今回の研究においては、開発した機械学習モデル（SMARTモ

デル) を web アプリとして公開しました。アプリを活用することで、診療においても、機械学習モデルを活用して患者毎の発癌確率を算出することが可能となります (図 1、図 2)。

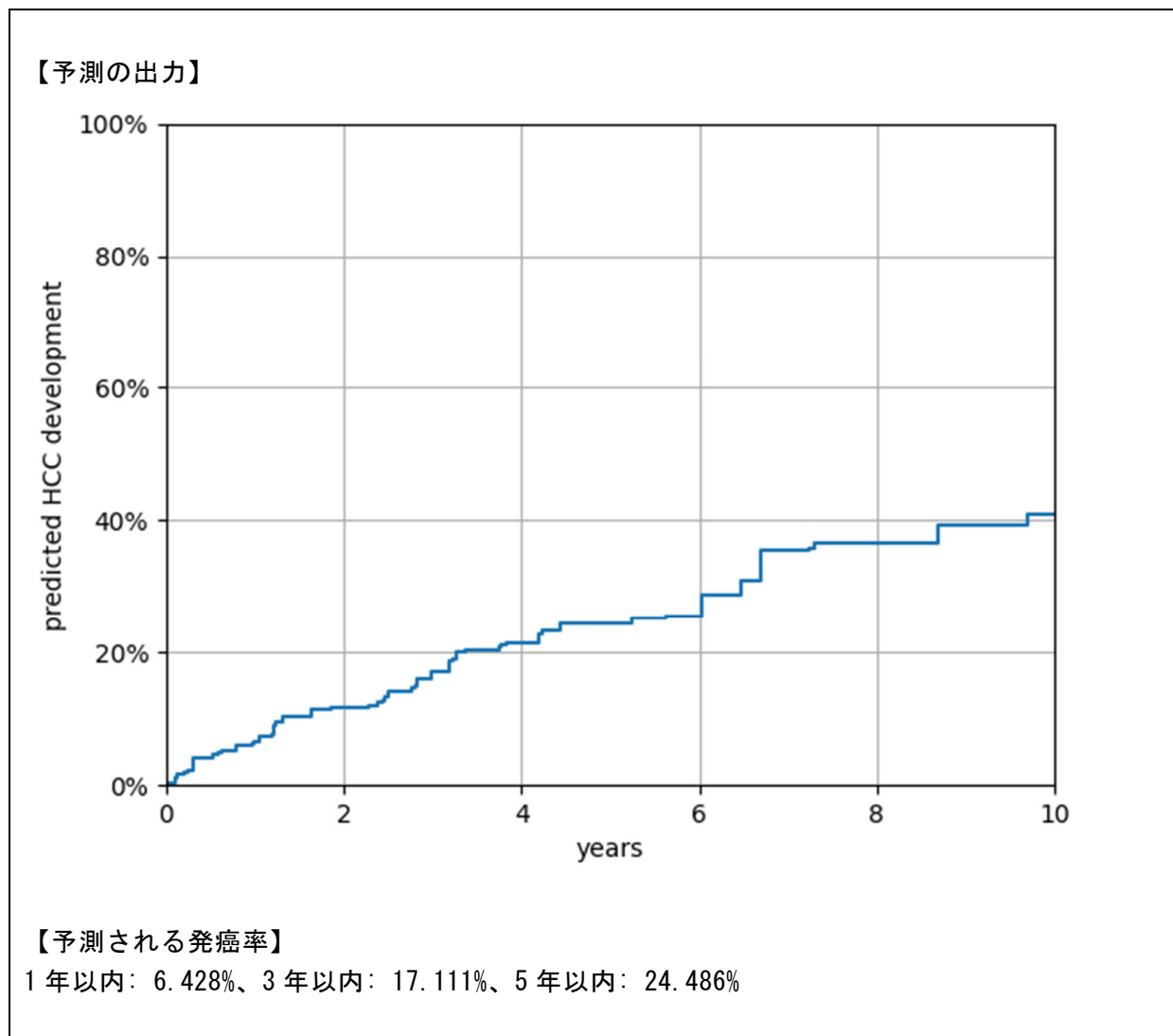
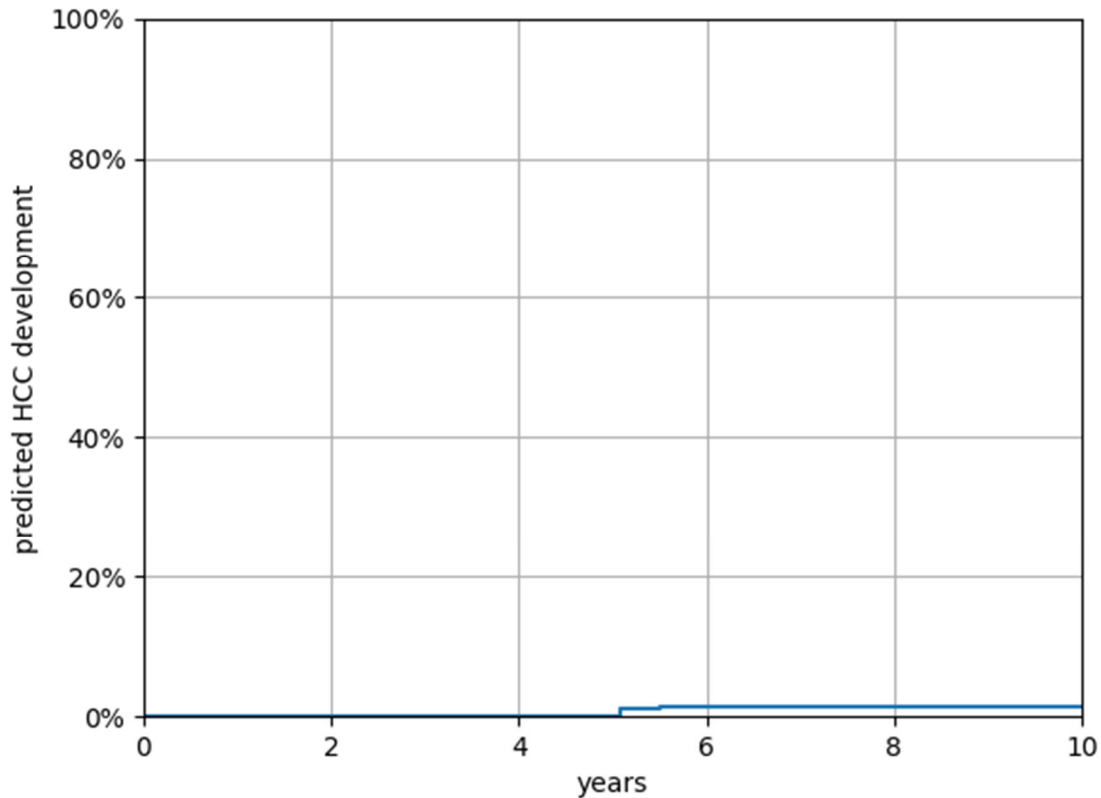


図 1：患者 A (高リスク例) の発癌率の予測

77 歳男性、AFP 8、血小板値 12.5 万、 γ -GTP 72、AST 35、BMI 27、アルブミン 3.6 を入力

【予測の出力】



【予測される発癌率】

1年以内：0.011%、3年以内：0.071%、5年以内：0.172%

図2：患者B（低リスク例）の発癌率の予測

70歳女性、AFP 2、血小板値 20万、 γ -GTP 15、AST 15、BMI 21、アルブミン 4.6を入力

〈今後の展望〉

HCV 駆除後の肝癌サーベイランスは、患者のリスクに応じて個別化することが望ましいですが、個別のサーベイランス戦略を立てるためには、個々の患者の発癌率を算出することが必須になります。

本研究で開発された機械学習モデルを、公開された web アプリを通じて臨床現場で活用することで、HCV 駆除後の患者の発癌リスクの定量化が可能になり、患者毎の発癌リスクに応じた、新たな個別化診療への貢献が期待されます。

本研究にて用いた手法は、HCV 治療後の発癌リスクの推定だけでなく、さまざまな医療分野への応用が可能です。今後は他分野への応用も期待されます。

発表者

東京大学

医学部附属病院 消化器内科
南 達也（助教）

医学部

佐藤 雅哉（講師）〈医学部附属病院 検査部〉

大学院医学系研究科 消化器内科学

建石 良介（准教授）〈医学部附属病院 消化器内科〉
藤城 光弘（教授）〈医学部附属病院 消化器内科〉
小池 和彦（東京大学名誉教授）

論文情報

〈雑誌〉 Journal of Hepatology

〈題名〉 Machine learning for individualized prediction of hepatocellular carcinoma development after the eradication of hepatitis C virus with antivirals

〈著者〉 Tatsuya Minami[#], Masaya Sato[#], Hidenori Toyoda, Satoshi Yasuda, Tomoharu Yamada, Takuma Nakatsuka, Kenichiro Enooku, Hayato Nakagawa, Hidetaka Fujinaga, Masashi Izumiya, Yasuo Tanaka, Motoyuki Otsuka, Takamasa Ohki, Masahiro Arai, Yoshinari Asaoka, Atsushi Tanaka, Kiyomi Yasuda, Hideaki Miura, Itsuro Ogata, Toshiro Kamoshida, Kazuaki Inoue, Ryo Nakagomi, Masatoshi Akamatsu, Hiroshi Mitsui, Hajime Fujie, Keiji Ogura, Koji Uchino, Hideo Yoshida, Kazuyuki Hanajiri, Tomonori Wada, Kiyohiko Kurai, Hisato Maekawa, Yuji Kondo, Shuntaro Obi, Takuma Teratani, Naohiko Masaki, Kayo Nagashima, Takashi Ishikawa, Naoya Kato, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Takashi Kumada, Mitsuhiro Fujishiro, Kazuhiko Koike, Ryosuke Tateishi*
（# 共同筆頭著者、* 責任著者）

〈DOI〉 10.1016/j.jhep.2023.05.042

〈URL〉 [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00424-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00424-5/fulltext)

研究助成

本研究は、AMED「肝発がん等を考慮したC型肝炎治療後の病態及び経過に関する研究（課題番号：JP22fk0210066）」、厚生労働行政推進調査事業費補助金「肝がん・重度肝硬変の治療に係るガイドラインの作成等に資する研究（課題番号：H30-肝政-指定-003）」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) C型肝炎ウイルス

肝臓の最も大きな原因となるウイルスです。

(注2) BMI (Body mass index)

国際的に用いられる肥満度を表す体格指標で、体重 (kg) を身長 (m) の2乗で割ることで計算されます。肥満は肝臓のリスク因子と考えられており、BMI も肝臓発症率に影響します。

(注3) サーベイランス

特に癌などの疾患発生リスクの高い集団に対して、疾患の早期発見を目的に定期的な検査を行うことです。

(注4) 血小板

肝臓発生の大きなリスクとなる肝臓の線維化を反映する検査項目で、線維化の進行で低下します。

(注5) AFP

肝臓の腫瘍マーカーの一つで、肝臓の診断に用いられますが、近年の研究でC型肝炎ウイルス駆除後の発症の予測因子にもなることが明らかになっています。

(注6) γ -GTP

体を傷つける活性酸素の産生が過剰となる酸化ストレスのマーカーです。酸化ストレスは肝臓発症の重要な因子になります。

(注7) Cox 比例ハザードモデル

生存時間や発症などの事象発生リスク因子の解析、またはリスク因子を使った予測を行うための手法です。

(注8) ランダム・サバイバル・フォレスト

並列に学習した複数の決定木 (求めたい特徴をよく反映するデータを順に見つけ、木の枝のように分類ルールを生成して予測を行う機械学習手法) を用いて予測を行い、最終的な出力を決定するランダムフォレストというモデルを拡張し、生存時間や事象発生までの時間への対応を可能にした機械学習モデルです。

(注9) DeepSurv

Cox 比例ハザードモデルを拡張し、生存時間や事象発生までの時間への適応を可能にした深層学習 (Deep learning) モデルです。

(注10) c-index

生存や事象発生時間の予測精度の指標 (0~1 の値) で、1に近いほど精度の高い予測を行えていることを表します。

(注 11) aMAP スコア

慢性肝疾患からの肝癌発症リスクを推定する目的で作成されたスコアリングモデルです。年齢、性別、アルブミン値、ビリルビン値、血小板値の 5 項目を組み合わせることで肝癌のリスクを算出します。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学
准教授 建石 良介 (たていし りょうすけ)

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp