

LSTM モデルを用いた HCV 関連慢性肝炎患者の肝細胞癌発症の予測

平野 靖^{*1}, 原田 和紀^{*2}, 石田 博^{*1}

^{*1} 山口大学医学部 附属病院 医療情報部, ^{*2} 山口大学 医学部

Prediction of hepatocellular carcinoma development in patients with HCV-related chronic hepatitis

Yasushi Hirano^{*1}, Kazuki Harada^{*2}, Haku Ishida^{*2}

^{*1} Medical Informatics and Decision Sciences, Yamaguchi University Hospital

^{*2} Yamaguchi University, School of Medicine

抄録: 本研究では C 型慢性肝炎患者の肝細胞癌の早期発見を目的として, 主に血液検査データを使用した機械学習モデルの構築と評価を行った. C 型慢性肝炎患者 454 症例(肝細胞癌発症患者 97 症例, 肝細胞癌未発症患者 357 症例)のアルブミン, ALT, AST, γ -GTP, 白血球数, ヘモグロビン, 血小板数, および AFP の 8 つの検査項目を用い, 時系列データを解析できるディープラーニングである LSTM(Long short-term memory)によるモデルを作成した. 学習データは 18 ヶ月間の時系列データとし 12 ヶ月後, 6 ヶ月後, 3 ヶ月後, および診断日における肝細胞癌発症の予測を行うように学習した. ROC 曲線下面積(AUC)はそれぞれ 0.830, 0.863, 0.869, および 0.884 となり, 予測期間が短いほど判別能が高くなった. また, 12 ヶ月後とその他の AUC についてペアワイズ t 検定(有意水準 5%)を行ったところ, いずれも有意差が認められた.

キーワード 肝細胞癌, 肝硬変, C 型慢性肝炎, 発症予測

1. はじめに

肝細胞癌は, 日本で肺癌, 胃癌, 膵臓癌などに次いで5番目に多く, 年間約 2 万 5 千人が亡くなっている. 肝細胞癌の約 50%は, C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染による慢性肝炎や肝硬変が原因となって発症する. 近年の医学において HCV 感染症の治療は直接作用型抗ウイルス薬により大多数の患者でウイルス学的著効(SVR)を達成することが可能になり, これらの患者における肝細胞癌の発生率は減少した[1,2]. しかし, SVR を達成したとしても線維化が進んだ患者は肝細胞癌に発症するリスクが残っており, 継続的な経過観察が必要となる[1]. また, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 病期分類で早期肝癌を, 腫瘍直径を 3cm 未満, 腫瘍数を 3 個以下としたとき, AFP や PIVKA-II などの腫瘍マーカーの定期的な観察検査は十分な有用性を持たないことが示されている[3]. このような背景から, 肝細胞癌の早期発見を今回の研究の目的とした.

2. 方法

1) 使用したデータ

使用したデータは, 山口大学医学部附属病院

肝臓内科外来に 1994 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの間に通院した C 型慢性肝炎患者の検査データである. このうち, 欠損値の少ないアルブミン, ALT, AST, γ -GTP, 白血球数, ヘモグロビン, 血小板数および腫瘍マーカーである AFP の 8 つの検査項目を使用した. また, 症例ごとに 3 ヶ月ごとの平均をとり入力データとした. その結果, 使用可能な症例は 454 症例となり, その内訳は肝細胞癌発症患者 97 症例, 肝細胞癌未発症患者 357 症例となった. また, 肝細胞癌発症患者数と肝細胞癌未発症患者数の偏りを抑制するためにデータの増強を行った.

2) 方法

発症予測モデルの構築には長期の縦断的情報を解析できるディープラーニングである LSTM (Long short-term memory) [4]を用いた. 学習データは 18 ヶ月間の時系列データとし 12 ヶ月後 (M12), 6 ヶ月後 (M6), 3 ヶ月後 (M3), および診断日 (M0)における肝細胞癌発症の予測を行うように LSTM を学習した.

3. 結果

M12, M6, M3, および M0 の AUC の平均値と

標準偏差はそれぞれ 0.830 ± 0.044 , 0.863 ± 0.014 , 0.869 ± 0.026 , および 0.884 ± 0.020 となり, 予測期間が短いほど AUC が高くなった. また, それぞれの AUC のペアワイズ t 検定を行ったときの p 値を表 1 に示す. M0 と M3 で 0.0997, M0 と M6 で 0.0778, M3 と M6 で 0.1984 という値となり, 有意水準を 5% とすると有意差はなしという結果になった. 一方, M12 と M0, M3, および M6 ではそれぞれ 0.0034, 0.0091, および 0.0210 となり有意水準を 5% としたときいずれも有意差が認められた.

4. 考察

それぞれの予測期間における AUC の結果から予測期間が短いほど AUC が高くなっており, 予測期間が短いほど LSTM モデルの診断能が高くなっていることが分かる. また, それぞれの予測期間の AUC の標準偏差の値は 0.044 から 0.014 の間に収まっており, AUC の値のばらつきは少ないことがわかる.

ペアワイズ t 検定により AUC の値を比較した結果から予測期間が 12 ヶ月と 6 ヶ月の間で有意な差が存在しており, この結果からも予測期間が短いほど診断能が上昇するということが示唆される.

5. 結語

本研究は LSTM モデルを用いて C 型慢性肝炎患者の肝細胞癌の早期発見を目的とした. まず, M12, M6, M3, M0 の AUC の結果から, 予測期間が短いほど LSTM モデルの診断能が高くなっていることが示された. これは, 直近に近づくほどモデルの予測精度が上がっていることを示唆している. また, それぞれの予測期間の AUC を比較したところ p 値から本研究の LSTM モデルにおいて予測期間が 6~12 ヶ月となるときの間に肝細胞癌

の診断能に有意な差が存在するということが示された.

参考文献

[1] F. Kanwal, J. Kramer, S.M. Asch, et al: Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*, 153, 996-1005, 2017.

[2] H. Toyoda, T. Tada, K. Takaguchiet al.: Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. *J. Viral Hepat*, 24, 472-476, 2017.

[3] C. Li, Z. Zhang, P. Zhang, et al: Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol*, 44, E11-E25, 2014.

[4] S. Hochreiter, J. Schmidhuber. Long Short-term Memory. *Neural computation*, 9, 1735-1780, 1997.

表 1 t 検定の p 値
*p 値<0.05, **p 値<0.01

	p 値
M0 vs M3	0.0997
M0 vs M6	0.0778
M0 vs M12	0.0034**
M3 vs M6	0.1984
M3 vs M12	0.0091**
M6 vs M12	0.0210*