

【要約】

Predicting prognosis and length of stay for ICU patients using machine
learning

(機械学習を用いた ICU 患者の予後・在室日数予測)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任: 中田孝明教授)

岩瀬 信哉

【背景・目的】

増大する医療費の問題や時として延命的になりかねない治療が患者の最善の利益であるかという倫理的な問題、は集中治療において非常に重要な問題である。適切な患者に適切な治療を行うためには、正確な転帰の予測が必要である。

集中治療における重症度スコアリングシステムとして、これまでに *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)*、*Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*などが開発されているが、これらによる転帰予測の精度は十分とは言えない。

集中治療室 (ICU: intensive care unit)の患者では膨大なデータが記録され、近年、国外ではそのデータを有効活用すべく機械学習による予後予測などの研究が報告されている。しかし、日本のデータを用いた研究はなく、またリスク因子の分析にクラスタリング手法を行った研究もほとんどない。

そこで、日本のデータを用いた機械学習による ICU 患者の予後・在室日数予測のアルゴリズム確立とその精度の検証、クラスタリング分析による死亡リスク群の解明を目的として本研究を行った。

【方法】

2010 年 11 月～2019 年 3 月の期間、千葉大学医学部附属病院 ICU に入室した患者記録（患者背景、血液検査結果、バイタルサイン）を用い、「ICU 内死亡」「1 週間以内の生存退室」「2 週間超の生存退室」を予測した。入力率が 5 割未満の変数は解析対象から除外し、数値データについては多重代入法による欠測値補完を行い、カテゴリーデータについてはダミー変数化を行った。欠測値補完後のデータセットを無作為に分割し、それぞれ 80%と 20%のデータセットからなるトレーニングセットとテストセットを作成した。

Neural Network、Random Forest (RF)、XGBoost の 3 つの機械学習法を用い、ICU 内死亡と ICU 在室日数予測の精度を比較した。また、既存のスコアリングシステムである APACHE II score や SOFA score による予測との比較も行った。死亡リスク群解明のためのクラスタリング分析には、Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)を用いた。全ての解析は python を用いて行った。

【結果】

全 16,169 名のデータから ICU 外患者や転帰が欠損しているデータを除外した解析対象は 12,747 名であった。まず、「ICU 内死亡」の予測は RF が最も精度が高く AUC 0.94 であり、XGBoost もほぼ同等であった。これらの結果は APACHE II や SOFA によるロジスティック回帰（それぞれ AUC 0.85、0.86）よりも優れていた。一方で、Neural Network (AUC 0.86)はロジスティック回帰と同等であった。

また、この予測において影響力の大きい変数を明らかにするため、最も精度の高かった RF における ICU 内死亡予測の変数重要度を解析した。ICU 内死亡を予測するための重要な因子として重要度が高い順に、「乳酸値 (Lac: lactate)」、「乳酸脱水素酵素 (LDH: lactate dehydrogenase)」、「血小板数 (PLT: platelet count)」、「収縮期血圧 (NBPs: systolic blood pressure)」、「尿素窒素 (UN: urea nitrogen)」を同定した。

続いて、UMAP による ICU 内死亡リスクに基づく ICU 患者のクラスタリング分析を行い各クラスターの特徴を明らかにすることとした。その結果、ICU 患者は「定期手術後患者が大半を占め死亡例のないクラスター」、「比較的重症度が低く死亡リスクが中程度のクラスター」、「救急科入院で多発外傷など多診療科領域に関わり重症度が高く死亡リスクの高いクラスター」、「院内心肺停止や sepsis/septic shock を多く含み重症度が高く死亡リスクの高いクラスター」の 4 つのクラスターに分類されることが判明した。また、死亡リスクが高いクラスターでは、Lac が高く、LDH が高く、PLT が低い分布傾向にあることも判明した。

次に、ICU 在室日数の予測に関しては「1 週間以内の生存退室」の予測は XGBoost が最も精度が高く AUC 0.90、「2 週間超の生存退室」の予測は RF および XGBoost は同等で AUC 0.89 であった。ICU 内死亡予測同様に、これらの結果はロジスティック回帰による予測よりも優れていた。また、ICU 在室日数の予測に関する変数重要度の解析では、「定期手術後であるかどうか」、「心拍数 (HR: heart rate)」、「LDH」、「UN」、「PLT」、「クレアチニン (CRE: creatinine)」、「インピーダンス法による呼吸数 (RR(impedance)): impedance respiratory rate」、「NBPs」などが共通する上位因子として同定された。

最後に、ICU 内死亡および ICU 在室日数予測に関する重要変数の分布を解析した。生存者を ICU 在室日数によって、「1 週間以内」、「1~2 週間」、「2 週間超」の 3 群に分け、死亡群との比較を行った。その結果、LDH、UN、HR、CRE、RR (impedance)は、ICU 在室日数が長い群ほど高値であり、死亡群ではさらに高値となった。逆に、PLT と NBPs は ICU 在室日数が長い群ほど低値であり、死亡群ではさらに低値であった。一方、Lac は ICU 在室日数による差はないが、死亡群のみで突出して高値であった。

【考察】

日本人のデータに基づいて、機械学習により ICU 内死亡および ICU 在室日数が高精度に予測することできた。加えて今回の我々の研究結果は、これまでに報告されている研究よりも精度の高いものであった。このアルゴリズムが構築できたことにより、患者の転帰改善につながる可能性がある。例えば、想定外に高い死亡率が算出された際には、患者を診察や血液検査や画像検査の見直しを行い、気付いていなかった新たな異常を認知できる可能性があり、それが治療の変更や追加につながることで、最終的に転帰の改善につながりうる。また、在室日数が高精度に予測できたことは、医療コストの問題や適切な医療資源の分配を考える上で重要なことである。例えば、日本の保険制度では集中治療に対する診療報酬は、

在室日数が 8 日間以上となると減額され、2 週間を超えると加算がなくなる。このような保険制度の点からも、ICU 入室時点での在室日数が予測できることに意義がある。ICU での長期間の治療によって、回復する患者であるか延命になってしまう患者であるかを、入室時点で予測することができるようになれば、患者や家族の適切な臨床意思決定を行うことの一助になるだろう。これの実現にはさらなる研究が必要である。

次に、結果の予測に関する重要変数は、ICU 内死亡予測と在室日数予測で多少の違いがあった。死亡予測の最も重要度の高い変数は Lac であった。Lac が重症患者における死亡や重症度と関連していることは複数の既報でも示されていることである。また、死亡予測に関して LDH や PLT も重要な因子であることが明らかとなった。LDH 高値は、感染か血液疾患か肝障害かなど原因は様々であれども細胞障害を示唆しているであろうし、血小板減少も敗血症や外傷などで起こりうることで重症度を反映していると考えられる。また、LDH や PLT は Lac とは異なり、死亡予測だけでなく在室日数予測にも重要な因子であった。

UMAP によってクラスタリングされた 4 つの死亡リスク群の解析により、死亡リスクに関わるいくつかの病態が明らかとなった。定期手術後であることは死亡リスクが低い一方、心肺停止や sepsis/septic shock といった病態はやはりリスクが高く、多発外傷など多診療科に関わる病態のリスクも高いことが示された。また、血液検査値の異常では、高乳酸血症、高 LDH 血症、血小板減少を伴う症例のリスクが高いことも判明した。

【結論】

日本のデータを用いても機械学習による ICU 患者の転帰予測が高精度に行えることが明らかとなった。またクラスタリング分析により ICU 患者の異なる死亡リスク群が明らかとなった。