

主論文要旨

論文提出者氏名：野田 竜之介

専攻分野：腎臓・高血圧内科学

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Machine Learning-Based Diagnostic Prediction of IgA Nephropathy: Model Development and Validation Study
(機械学習によるIgA腎症の診断予測：モデル開発・検証研究)

共著者：

Daisuke Ichikawa, Yugo Shibagaki

緒言

IgA腎症は、全世界で最も一般的な糸球体腎炎の一つである。確定診断に用いる腎生検は出血などの合併症が生じる可能性があり、非侵襲的な診断手法の確立が望まれている。機械学習は、人工知能の一種であり、臨床データの分析に広く活用されているが、IgA腎症の診断における有用性は不明である。今回我々は機械学習を用いたIgA腎症の診断予測モデルの開発と検証を行い、IgA腎症の非侵襲的、かつ高精度な診断手法の構築を目指した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院で腎生検を受けた成人患者を対象とし

た。確定診断が不明な患者と、複数の主病名がある患者は除外された。2006年から2019年までに腎生検を受けた患者を開発コホートに、2020年から2022年までに腎生検を受けた患者を検証コホートに組み入れた。

腎生検施行前のデータを電子カルテから後ろ向きに収集した。潜在的な予測変数として、人口統計学的特性、血液検査、尿検査の中で、日常的な臨床現場で測定される項目を収集し、変数選択法を用いて最終的な予測変数を決定した。アウトカムは腎臓専門医が判定した腎生検による確定診断名を用いて、IgA腎症と非IgA腎症を定義した。

20%以上の欠損値を持つ変数は解析に含まれず、欠損値はkNN imputerで補完した。連続変数は、平均が0、標準偏差が1になるように標準化を行った。

5つの機械学習法(XGBoost、LightGBM、Random Forest、Artificial Neural Network、1-Dimensional Convolutional Neural Network)とロジスティック回帰から予測モデルを開発した。開発コホートで反復交差検証法を用いたハイパーパラメータの調整、モデルの訓練と内部検証を行った。

予測モデルの性能は、開発コホートと検証コホートの両方で、受信者動作特性曲線下面積(AUROC)と適合率-再現率曲線下面積(AUPRC)を用いて評価した。AUROC、AUPRCは、クラスの不均衡に影響されにくく、分類閾値の全範囲を考慮した包括的な指標であることから評価指標として選択した。各指標の95%信頼区間(95%CI)は、反復回数1000回のブートストラップ法によって生成した。各変数の予測に対する寄与度を可視化するSHapley Additive exPlanations(SHAP)法を用いて、モデルの解釈性を評価した。

本研究はヘルシンキ宣言に従って実施し、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会で承認された(承認番号 6025 号)。モデルの開発と検証はPython (version 3.10.12)、統計学的解析はR (version 4.2.2)を

用いて行った。

結果

1268 例が登録された。開発コホートに 1027 例(うち IgA 腎症 294 例)、検証コホートに 241 例 (うち IgA 腎症 59 例)が組み込まれた。変数選択法により、年齢、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、LDH、CK、CRP、IgG、IgA、C3、C4、IgA/C3 比、尿蛋白/Cr 比、尿中赤血球の計 14 個が最終的な予測変数として採用され、機械学習モデルの開発と検証に使用された。

開発コホートにおいて、AUROC は LightGBM が 0.913 (95%CI 0.906–0.919)、AUPRC は XGBoost が 0.779 (95%CI 0.771–0.794)と最高値であった。検証コホートでは、XGBoost が AUROC 0.894 (95%CI 0.850–0.935)、AUPRC が 0.748 (95%CI 0.630–0.846)と最高値であった。診断性能の上位モデルの SHAP 法の結果から、年齢、アルブミン、IgA/C3 比、尿中赤血球が重要な予測変数と示された。

考察

XGBoost、LightGBM といった機械学習モデルが優れた予測性能を示した。診断予測はこれまでロジスティック回帰を中心に行われていたが、変数同士が線形関係である仮定に基づくため、性能に限界があることが指摘されていた。近年ではテーブルデータを用いた予測タスクの性能において、機械学習法の優位性が示されており、IgA 腎症の診断予測においても、機械学習法が良好な結果を示したことは既報に矛盾しないと考えられた。

また、機械学習モデルの解釈性を評価し、年齢、アルブミン、IgA/C3 比、尿中赤血球が重要な予測変数であることを同定した。これらの結果は既報や臨床的知見と合致しており、機械学習モデルの高い頑健性が示唆された。

結論

本研究では IgA 腎症の診断予測における機械学習の有用性を示した。これらの結果は、機械学習による非侵襲的かつ高精度の IgA 腎症の診断手法の確立に向けた重要な一歩となりえる。