

氏名	たけうち ようへい 竹内 洋平
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2023年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	機械学習を用いた頭部外傷後 Talk and Deteriorate のリスク因子解析
論文審査委員	主査 教授 富永 悌二 教授 田宮 元 教授 新妻 邦泰 教授 植田 琢也

## 論文内容要旨

氏名：竹内 洋平

本文：

わが国では近年、背景人口の高齢化や受傷機転の変化を反映し、軽症頭部外傷が増加している。そのような中、軽症頭部外傷の転機不良因子として着目されている病態に Talk and Deteriorate (T&D) がある。T&D は、受傷当初は会話可能でありながらその後に意識状態が悪化する遅発性の病態悪化を指し、軽傷頭部外傷の 12-32% に発生するとされている。T&D は、一次性脳損傷は軽症であるにも関わらず、二次性脳損傷が重症であることを意味している。したがって、T&D の発生を早期に検知し、二次性脳損傷の進行を食い止めることで、頭部外傷の転帰が改善すると見込まれる。

T&D の発生機序として代表的なのは、外傷後血液凝固線溶系障害や抗血栓薬内服によって修飾される頭蓋内血種の遅発性増大であるが、そればかりでなく、脳浮腫、脳虚血、てんかん、水頭症などの様々な病態が T&D に関与することが示唆されている。これまで、T&D の発生に関与し得る様々なリスク因子が報告されてきたが、T&D の発生が様々な病態に立脚することから単一因子による正確な予測は難しく、正確な発生予測モデルは確立されていない。

近年の観察研究から、T&D の発生には様々な因子の関与があることが示唆されている。本研究ではその示唆に基づき、複数因子の関与する事象の複合的評価に適したクラスタリング技術を用いて、T&D の発生に関する複合的なリスク因子の評価を行った。

2011年1月から2021年12月までの期間に仙台市立病院に入院した、外傷性頭蓋内病変を有する16歳以上の頭部外傷例のうち、来院時のGCSが13-15であった症例を対象とした。リスク因子の候補として、入院した時点での患者背景、バイタルサイン、画像関連所見、血液検査所見から27項目を収集した。T&D の発生の有無について、経過を後方視的に追跡した。T&D 発生率が50%以上となる複合的条件を、クラスタリングとコンピュータによる網羅的探索を組み合わせた方法で探索した。

解析には680人の患者のデータセットを使用した。これらの患者のうち、89人の患者(13.1%)でT&Dが発生した。我々はT&Dの発生率が50%以上となる94通りの複合的条件を発見した。この94通りの複合的条件から、以下の3つの知見が得られた。①単独では影響の小さい因子が、他の因子と複合して強い影響を示す場合がある。②単独でも影響の大きい因子が、他の因子と複合してより強い影響を示す場合がある。③複合的条件に含まれる因子は外傷性脳損傷のサブタイプごとに異なる。これまで、T&Dの発生には複数の因子が関与する可能性が指摘されていたが、数理的根拠が示されていなかった。本研究によって、T&Dの発生には、複数の因子が複合的に関与していることが数理的に示された。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 .....機械学習を用いた頭部外傷後 Talk and Deteriorate のリスク因子解析.....

所属専攻・分野名 .....医科学.....専攻.....神経外科学.....分野.....

氏名.....竹内 洋平.....

近年高齢者層を中心に増加傾向にある軽症頭部外傷において、その転帰不良因子とされる Talk and Deteriorate (T&D) についてのリスク因子解析を行った臨床研究である。T&D の代表的病態は、凝固線溶系障害を背景とした遅発性の頭蓋内血種増大であるが、そればかりではなく、脳浮腫、脳虚血、てんかん、水頭症などの病態も関与し得る。これまで凝固線溶系マーカーを中心に、T&D の発生を予測する様々な単一指標が報告されてきたが、T&D の発生が様々な病態に立脚することや、比較的小さな症例規模での検討であったことなどから、精度の高い予測指標は未だ確立されていなかった。本研究では、T&D の発生をより正確に予測するためには複数因子を用いた複合的評価が必要であるという考えの下、多様なカテゴリーから選択した 27 項目をリスク因子の候補として、T&D の発生を高い確率で予測し得る複合条件の抽出が図られている。解析には、複数因子の複合的評価に適した機械学習の手法が取り入れられている。また単一施設での臨床研究でありながら、一定の症例規模を確保している。

本研究において、単一因子からなる条件よりも、複数因子からなる複合的条件の方が、T&D の発生をはるかに正確に予測し得ることが示された。この結果は、従来からその可能性が示唆されていたところであるが、本研究によりそのことを数理的に示すことができた点は意義深い。また、この結果は T&D の発生が単一因子によって規定されるものではなく、複数因子からなる複合的要因によって規定される可能性を示唆するものであり、T&D の病態解明にも資する重要な知見と言える。さらに本研究では、T&D の発生に複合要因として関与する因子に関して、異なる関与のパターンがあることをも考察しており、大変示唆に富んでいる。

本研究は、その解析手法もユニークである。Association rule mining と呼ばれる解析手法から着想を得て、Association rule の乏しい組み合わせを除外して計算量を削減しているが、その除外のための手法としてクラスタリングを使用している。クラスタリングの使いどころが実に巧妙であり、他の臨床医学研究にも適応できる可能性を秘めていると思われる。

本研究論文は、頭部外傷後の T&D 発生の予測モデル確立に繋がる重要な研究である。研究方法・解析手法ともに妥当であり、十分な考察もなされている。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認めらる。