◉原　　著◉

新型コロナウイルス感染症の重症化予測 AI モデル

衣笠泰葉[1)]・西野泰子[2)※]・Mara Anais Llamas-Covarrubias[1)]
尾崎勝彦[3)]・藤村義明[3)]・大橋壯樹[4)]・福田　貢[4)]・東上震一[4)]・藤野裕士[5)]
小谷　透[6)]・志馬伸朗[7)]・北野宏明[2)]・谷内江綾子[2)]・今井由美子[1)※†]

キーワード：新型コロナウイルス感染症，診療情報，AI モデル

要　　旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が重症化すると人工呼吸や体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）が必要になる。本研究では、まず起源株流行時に ICU に入室した COVID-19 患者 1,794 例の複数時点（計 9,072 時点）の診療情報をもとに、ICU 入院から 24 時間以内の診療情報から退院時の生死を予測する AI（artificial intelligence）モデル、ならびに ICU 入院中のある時点から数日後に人工呼吸、ECMO が必要になるほどに悪化、または人工呼吸、ECMO から離脱できるほどに回復することを予測する AI モデルを作成した。次いで、これらのモデルの予測の再現性を変異株（デルタ株など）流行時のデータ（103 例、計 980 時点）で確認した。これらのモデルは、重症化の予防や治療に有用であるとともに、人工呼吸器や ECMO の必要台数が予測できるので、重症感染症病床の確保などの重症者向け医療提供体制を整備するうえでも有用な情報の 1 つとなりうると思われる。

Ⅰ．はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が重症化すると人工呼吸や体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）をはじめとした集中治療が必要になる。重症 COVID-19 に対する日本の集中治療診療は諸外国と比べて高い救命率を維持しているものの、一時期医療崩壊と呼ばれる現象が生じ、ウイルス感染症のパンデミックといった有事における日本の集中治療提供体制の脆弱性が浮き彫りになった[1)]。重症感染患者の生命予後に加え、ICU 入院中のある時点から数日後に、悪化するか（例．人工呼吸や ECMO が必要となるか）、回復するか（例．人工呼吸や ECMO から離脱できるか）といった重症度の変遷を予測できると、重症化の予防や治療のみならず、人工呼吸器や ECMO の必要台数、重症感染症病床の確保、広域搬送体制などの重症者向け医療提供体制を整備するうえで有用な情報となる。次のウイルス感染症のパンデミックが起きることは避けられないと考えられているが、とりわけ病原性の高いウイルスのパンデミックが発生した場合に、人工呼吸や ECMO を必要とする重症患者が急増することが予想される。そこで有事に転用（応用）可能な ICU で実装可能な重症ウイルス感染の重症化予測システムの開発が求められている[2,3)]。

ICU では、動脈ラインを確保して血液検査・動脈血液ガス分圧などの測定が頻繁に行われ、また、血圧、心電図、パルスオキシメータ、呼吸機能などの生体情報がリアルタイムにモニターされている。ICU にはこ

1）国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
2）システムバイオロジー研究機構
3）徳洲会インフォメーションシステム株式会社
4）医療法人徳洲会
5）大阪大学大学院医学系研究科　生体統御医学講座
6）昭和大学医学部　集中治療医学講座
7）広島大学大学院医系科学研究科　救急集中治療医学
［受付日：2023 年 3 月 10 日　採択日：2023 年 3 月 14 日］
※衣笠と西野は本論文に等しく貢献した
†責任著者

れら患者個人の時系列の医療情報が蓄積されているが、これらICUビッグデータを活用したAI（artificial intelligence）開発研究は緒についたばかりである。蓄積された大量のデータとそれらを適切に活用できるAIモデルの解析能力は、ICUにおける診断や管理の支援に重要な役割を果たすと期待されている[2, 3]。臨床での経過予測を強化するためにAIによる入院後の予後予測は強力なツールとなりうる。

我々は、2020年度、内閣府SIP（戦略的イノベーション創造プログラム）のAIホスピタル事業[4]の一環として、「新型コロナウイルスの治療薬・ワクチンの開発に資するデータ連携基盤の構築」研究を行い、二次利用が可能なCOVID-19患者情報データベースを構築し、データ提供を行った。本研究では同研究ならびにその後継続的に収集したCOVID-19重症患者1,897例の複数時点の診療情報（計10,052時点）をもとに、ICU入室から24時間以内の診療情報から退院時の生死を予測するAIモデル、ならびにICU入院中のある時点から数日後の重症度の変遷を予測するAIモデルを開発した。

Ⅱ．対象・方法

1. 診療情報の収集

本研究は、研究倫理審査の承認の下に、2020年5月22日から2021年12月31日までに**表1**に示す医療機関のICUあるいは一般病棟に入院したCOVID-19患者1,879例を対象とした。COVID-19の診断はSARS-CoV2のPCR（polymerase chain reaction）検査で陽性のものとした。これらの患者からインフォームドコンセントを取得して複数時点（計10,052時点）の診療情報を取得した。診療情報は、**表2**に示す基本情報と**表3**に示す複数時点における診療情報からなる。**表1**に示す医療機関のうち、徳洲会グループ病院からの診療情報は、徳洲会インフォーメンションシステム（TIS）に集積されているので、匿名化して一括にエクスポートした。徳洲会グループ病院以外の医療機関からの診療情報は、匿名化して多施設データ集積管理システムであるResearch Electronic Data Capture（RED Cap）に集約した後エクスポートした。エクスポートした診療情報はAIモデル開発に適した形式に事前加工した。また、患者の重症度は、厚生労働省新型コロナ診療の手引き5.2版[5]に準拠して、酸素投与必要なしを軽症（重症度2）、酸素投与必要を中等症（重症度3）、人工呼吸が必要を重症（重症度4）、ECMOが必要を超重症（重症度5）と分類した（**図1C**）。

2. モデルの作成

2020年5月22日から2021年3月31日までの起源株流行時にICUに入院したCOVID-19患者1,794例の複数時点（計9,072時点）の診療情報を使って、長期予

表1　対象病院

大阪大学医学部附属病院集中治療部
広島大学病院救急集中治療科
昭和大学病院集中治療医学講座
札幌医科大学附属病院救急医学講座
国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院
徳洲会グループ病院

表2　基本情報

入院時の年齢	
性別	
基礎疾患	－高血圧
	－慢性肺疾患
	－慢性腎障害
	－肝硬変／肝不全
	－糖尿病
	－免疫不全、血液疾患
	－悪性腫瘍
	－その他
ICU滞在期間	
酸素投与期間	
人工呼吸使用期間	
ECMO使用期間	
ICU退室時の転帰	
投与薬剤	－アビガン
	－レムデシビル
	－アクテムラ
	－ヒドロキシクロロキン
	－カレトラ
	－オルベスコ
	－フサン
	－ステロイド
	－ドパミン
	－ドブタミン
	－ノルアドレナリン
	－アドレナリン
	－抗生物質
	－その他
入院時のAPACHE Ⅱスコア	
入院時のAPACHE予測死亡率	
入院時のSOFAスコア	

ECMO：Extracorporeal Membrane Oxygenation、SOFA：Sequential Organ Failure Assessment、APACHEⅡ：Acute Physiologic Assessment and Chronic Health EvaluationⅡ

表 3　複数時点における診療情報

ICU 入室後日数
FiO_2
PaO_2
$PaCO_2$
pH
SpO_2
P/F 比
ヘマトクリット
白血球数
好中球
リンパ球
血小板数
アルブミン
総ビリルビン
AST
ALT
LDH
尿素窒素
クレアチニン
Na
K
血糖値
乳酸値
CRP
プロカルシトニン
APTT
PT-INR
FDP
D-ダイマー
フェリチン

FiO_2：Fraction of Inspiratory Oxygen、PaO_2：Partial Pressure of Arterial Oxygen、$PaCO_2$：Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide、SpO_2：Saturation of Percutaneous Oxygen、P/F：PaO_2/FiO_2、APTT：Activated Partial Thromboplastin Time、PT-INR：Prothrombin Time International Normalized Ratio、FDP：Fibrin Degradation Products

後（生死）を予測する長期予測モデルと入院中のある時点から数日後の重症度の遷移を予測する短期予測モデルを**図 1A** に示す方法で作成した。長期予測モデルでは、ICU 入室から 24 時間以内の診療情報より 25 項目を特徴量として使用し（**図 1B**）、生存退院したケースを“生”、入院中に死亡したケースを“死”としてラベル付けを行い、入力データを作成した。モデルの特徴量は、「入院時点の情報項目のうち、全て患者において欠損データのない項目を使用する」という基準で選択した。続いて全 1,794 件のデータを学習用データ（n＝1,435）と検証用データ（n＝359）に分割し、GridSearch によるパラメータ探索を行い、RandomForest、XGBoost、SVC の 3 種類の推定器によるモデリングを行った（**図 1E** 上）。短期予測モデルでは、入院中のある時点と n 日後（n＝3、5、7）の 2 時点を抽出し、**図 1C** に示した重症度が悪化するパターン（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）と回復するパターン（Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ）の 6 パターンに分類し、それぞれのパターンについてモデルの作成を行った（**図 1D**）。重症度変化前の時点の診療情報よりⅠ～Ⅲは 24 項目、Ⅳ～Ⅵは 35 項目を特徴量として使用し（**図 1B**）、Ⅰ～Ⅲは n 日後に重症度スコアが変化しなかった“変化無”と悪化した“悪化”のラベル、Ⅳ～Ⅵは n 日後に重症度スコアが変化しなかった“変化無”と改善した“回復”のラベルを付加して入力データを作成した。短期モデルの特徴量も、長期モデルと同様に診療情報のうちすべてのサンプルに欠損データが含まれない項目を特徴量として選択した。各パターン別にデータを学習用データと検証用データに分割し、GridSearch によるパラメータ探索を行い、RandomForest、XGBoost、SVC の 3 種類の推定器によるモデリングを行った（**図 1E**）。次いで、長期予測モデル、短期予測モデルともに各評価指標値（accuracy、recall、specificity、precision、ROC AUC、F1、kappa）ならびに ROC curve、PR curve による検証を行った。GridSearch、SVC、および各評価指標の算出には scikit-learn（ver. 0.24.2）[6] を、RandomForest には imbalanced-learn（ver. 0.8.0）[7] を、XGBoost には XGBoost Python Package（ver. 1.5.0）[8] をそれぞれ使用した。プログラムの実装はすべて Python（ver. 3.8.11）[9] で行った。

3. モデルの再現性検証

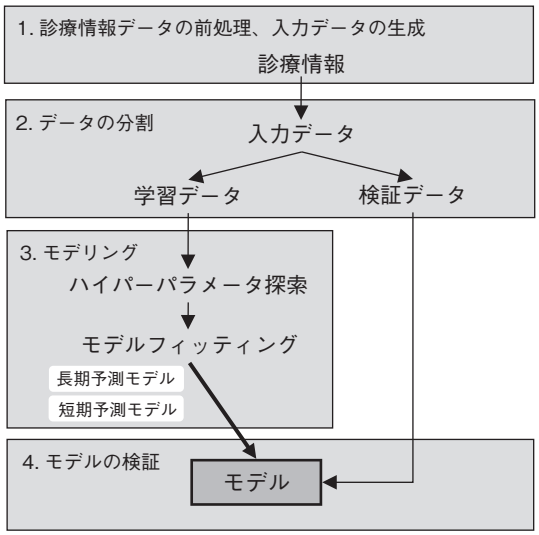
2021 年 4 月 1 日から 12 月 31 日までの変異株（主としてアルファ株、デルタ株）流行時に取得された症例数 103 例（計 980 時点）のデータセットを用いて、上記長期予測モデルおよび短期予測モデルの再現性の検証を行った。長期予測は RandomForest、XGBoost、SVC の 3 種類のモデルを使用した。短期予測はⅠ～Ⅵの各モデルパターンそれぞれにおいて、モデル作成時の検証で最も精度の高かった推定器モデルをベストモデルとして使用した。予測結果の検証は accuracy および specificity の 2 つの評価指標によって実施した。

Ⅲ. 結　　果

1. 長期予測モデル

RandomForest、XGBoost、SVC の 3 種類の推定器を使用し、長期予後（生死）を予測する長期予測モデ

A



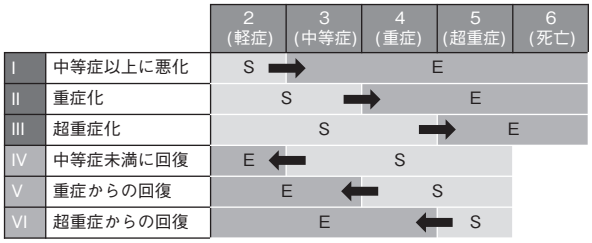
B 入力データ

項目名	データタイプ	長期予測モデル	短期予測モデル	
			I～III	IV～VI
性別	binary	○	○	○
基礎疾患：高血圧	binary	○	○	○
基礎疾患：慢性肺疾患	binary	○	○	○
基礎疾患：慢性腎障害	binary	○	○	○
基礎疾患：肝硬変/肝不全	binary	○	○	○
基礎疾患：糖尿病	binary	○	○	○
基礎疾患：免疫不全、血液疾患	binary	○	○	○
基礎疾患：悪性腫瘍	binary	○	○	○
基礎疾患：その他	binary	○	○	○
人工呼吸の使用	binary	○		
ECMOの使用	binary	○		
抗生物質の投与	binary	○		
年齢	continuous	○	○	○
ヘマトクリット	continuous	○	○	○
白血球数	continuous	○	○	○
好中球	continuous	○	○	○
リンパ球	continuous	○	○	○
血小板数	continuous	○	○	○
CRP	continuous	○	○	○
アルブミン	continuous	○	○	○
Na	continuous	○	○	○
尿素窒素	continuous	○	○	○
K	continuous	○		○
血糖値	continuous		○	○
総ビリルビン	continuous		○	○
クレアチニン	continuous		○	○
D-ダイマー	continuous		○	○
LDH	continuous		○	○
AST	continuous			○
ALT	continuous			○
乳酸値	continuous			○
APTT	continuous			○
PT-INR	continuous			○
FiO_2	continuous			○
PaO_2	continuous			○
$PaCO_2$	continuous			○
pH	continuous			○
SpO_2	continuous			○
P/F比	continuous			○
重症度	bounded continuous	○		

C 重症度分類

	2 (軽症)	3 (中等症)	4 (重症)	5 (超重症)	6 (死亡)
人工呼吸器	NO	NO	YES	YES	−
ECMO	NO	NO	NO	YES	−
FiO_2	= 0.21	0.21 <	−	−	−

D 重症度変化パターン



E モデリング

長期予測モデル	Balanced_RFC	Balanced_SVC	Balanced_XGBoost
Algorithm	BalancedRandomForestClassifier	SVC	XGBClassifier
Refit metrics	kappa	kappa	kappa

短期予測モデル	RandomForest	XGBoost	SVC
Algorithm	BalancedRandomForestClassifier	XGBClassifier	SVC
Parameter Search	GridSearchCV	GridSearchCV	GridSearchCV
Cross Validation	RepeatedCrossValidation	CrossValidation	RepeatedCrossValidation
--CV splits	3	3	3
--#of Repeat	10	None	10
Refit metrics	Kappa/Recall/Specificity	Kappa/Recall	Kappa

図１　モデルの作成・検証

A. 本研究のモデル作成・検証の流れの概略図を示す。診療情報からの入力データ作成、データの分割、モデリング、モデルの検証と順に行った。B. 長期予測モデル、短期予測モデルの各モデルに入力データとして使用した特徴量とそのデータタイプを示す。C. 厚生労働省新型コロナ診療の手引き 5.2 版[5] に準拠し、人工呼吸器の使用、ECMO の使用、酸素投与の有無を用いて患者の重症度を５段階に分類した。D. 短期予測モデルの重症度変化パターンの分類を示す。「S」は変化前時点、「E」は n 日後の変化後時点（n＝3、5、7）を表し、重症度２から重症度３～６のいずれかへの悪化をパターンⅠ、重症度２または３から重症度４～６いずれかへの悪化をパターンⅡ、重症度２～４のいずれかから重症度５または６への悪化をパターンⅢ、重症度３～５のいずれかから重症度２への回復をパターンⅣ、重症度４または５から重症度２または３への回復をパターンⅤ、重症度５から重症度２～４のいずれかへの回復をパターンⅥとした。E. 長期予測モデル、短期予測モデルの各モデル作成に使用したプログラムとパラメータを示す。

ルの作成を行った。それぞれのモデルについて長期予測モデルについて検証を行った結果、RandomForest のモデルでは Specificity が 1.0（18/18）であり、死亡を 100%の精度で予測した（**図 2A**）。また、ROC curve と Precision-Recall curve においても RandomForest のモデルが高い精度が得られた（**図 2B**、**図 2C**）。各特徴量の重要度を**図 2D** に示す。性別、年齢、リンパ球数、CRP、アルブミンが長期予後に強くかかわっていることがわかった。

2. 短期予測モデル

図 1D に示す重症度変化のパターンについて、入院中のある時点から 3 日後、5 日後、7 日後に、パターン Ⅰ の中等症（酸素投与）以上に悪化、パターン Ⅱ の

A

Random forest model

	score
accuracy	0.80
recall	0.79
specificity	1.00
precision	1.00
roc_auc	0.90
f1	0.88
kappa	0.28

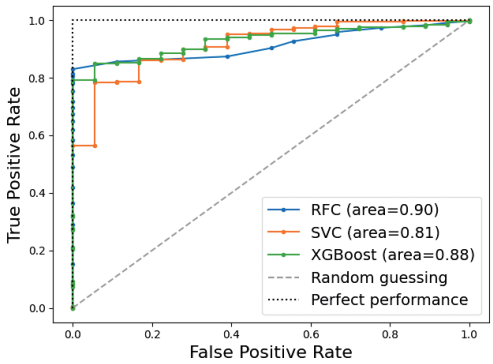
SVC model

	score
accuracy	0.89
recall	0.90
specificity	0.72
precision	0.98
roc_auc	0.81
f1	0.94
kappa	0.35

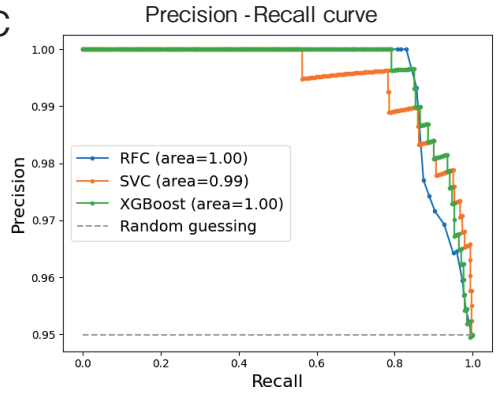
XGBoost model

	score
accuracy	0.82
recall	0.81
specificity	0.94
precision	1.00
roc_auc	0.88
f1	0.89
kappa	0.28

B



C



D 各特徴量の重要度

		Model	
		RF	XGBoost
特徴量	性別	0.0080	0.0434
	基礎疾患：高血圧	0.0141	0.0000
	基礎疾患：慢性肺疾患	0.0047	0.0000
	基礎疾患：慢性腎障害	0.0071	0.0000
	基礎疾患：肝硬変/肝不全	0.0018	0.0000
	基礎疾患：糖尿病	0.0091	0.0000
	基礎疾患：免疫不全・血液疾患	0.0007	0.0000
	基礎疾患：悪性腫瘍	0.0035	0.0000
	基礎疾患：その他	0.0109	0.0162
	人工呼吸の使用	0.0009	0.0000
	ECMOの使用	0.0009	0.0000
	抗生物質の投与	0.0032	0.0000
	年齢	0.1313	0.3192
	ヘマトクリット	0.0569	0.0372
	白血球数	0.0460	0.0177
	好中球数	0.0626	0.0470
	リンパ球数	0.1034	0.0398
	血小板数	0.0759	0.0416
	CRP	0.0717	0.0967
	アルブミン	0.1502	0.2033
	Na	0.0297	0.0283
	尿素窒素	0.1370	0.0847
	K	0.0466	0.0249
	重症度	0.0148	0.0000

重要度 (FTI)
0　0.4

図 2　長期予測モデルの検証結果

学習用データ（n＝1,435）を用いて作成した Randam Forest、SVC、XGBoost の各モデルを検証用データ（n＝359）により検証を行った。A. 各モデルの評価指標値を示す。B. 各モデルの ROC curve を示す。破線と点線はそれぞれランダム推量値と理論値を表している。C. 各モデルの Precision-Recall curve を示す。破線はランダム推量値を表している。D. Randam Forest、XGBoost モデルにおける各特徴量の重要度を示す。FTI＝Feature Importance

重症（人工呼吸）以上に悪化することを予測するモデルの結果を**図 3** 上段に示す。また、パターンⅣの中等症（酸素投与）未満に回復、パターンⅤの重症（人工呼吸）未満に回復、パターンⅥの超重症（ECMO）未満に回復することを予測するモデルの結果を**図 3** 下段に示す。パターンⅡ（人工呼吸が必要となるほどに悪化）およびⅢ（ECMO が必要となるほどに悪化）では、3 日後、5 日後、7 日後の重症度の推移を高い精度で予測することができた。これらの重症化にかかわる特徴量の重要度を**図 4** 左に示す。年齢、リンパ球数、CRP、尿素窒素（BUN）、クレアチニン、D- ダイマー、LDH が数日後に重症化する方向の短期変化に強くかかわっていることがわかった。また、パターンⅣの中等症（酸素投与）未満に回復、パターンⅤの重症（人工呼吸）未満に回復、パターンⅥの超重症（ECMO）未満に回復することを予測するモデルでは、とくに 5 日後、7 日後の重症度の推移を高い精度で予測することができた。これらの回復にかかわる特徴量の重要度を**図 4** 右に示す。CRP、D- ダイマー、PaO_2、P/F 比が数日後に回復する方向の短期変化に強くかかわっていることがわかった。

3. モデルの再現性検証

起源株流行時（期間 1）のデータを用いて作成した

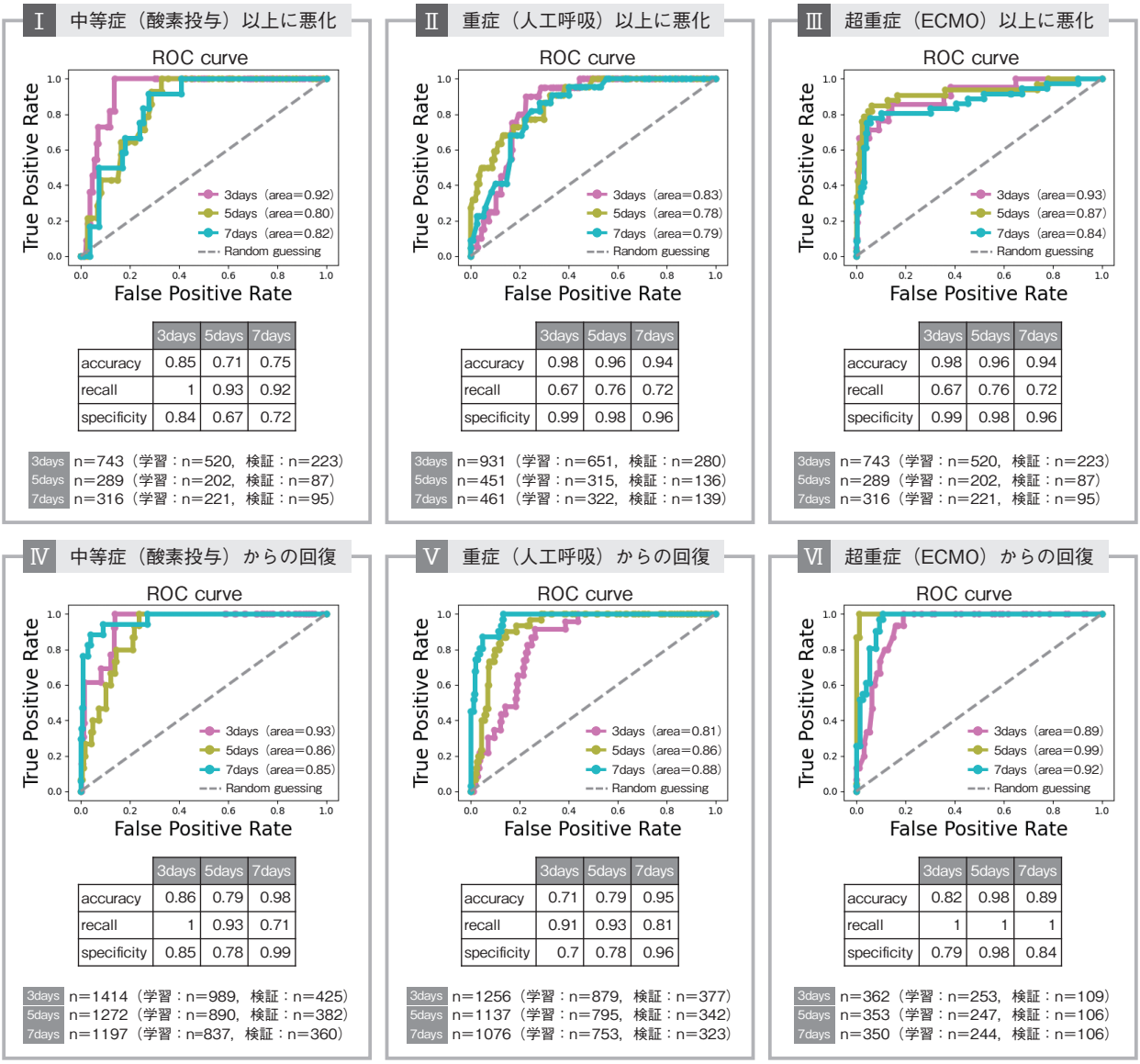


図 3　短期予測モデルの検証結果

Ⅰ～Ⅵの重症度変化パターンについてそれぞれのベストモデルにおける ROC curve と評価指標値、学習と検証に用いたデータ数を示す。

上記長期モデルならびに短期モデルについて、2021年4月1日から12月31日までの変異株（主としてアルファ株、デルタ株）流行時（期間2）に取得したデータセットを用いて再現性を検証したところ、再現性のあることが確認できた（**図5**）。

Ⅳ．考　　察

本研究ではまず、わが国のICUに入院したCOVID-19患者1,794例を対象に、ICU入室から24時間以内の診療情報から退院時の生死を予測するAIモデルを作成した。これまでICUでは、主として、12個の生理学的変数、年齢、および基礎疾患に基づきスコアを算出するAcute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation第2版（APACHE Ⅱ）[10]が使われ、予後（生・死）の予測には、このAPACHE Ⅱをもとにした Predicted APACHEスコアが使用されている。しかし、このスコアは、COVID-19といった特定の疾患向けのものでなく、また海外のICUの医療データを基に開発されたものなので、日本のICUの現状には必ずしも即してないことが指摘されている[11]。

本研究において作成したICU入室から24時間以内の診療情報から退院時の生死を予測するAIモデルは、COVID-19を対象にしたモデルであり高い精度を示しているので、わが国における重症COVID-19の生命予後の予測には有用なものになると思われる。さらに本研究では、ICUに入院したCOVID-19患者1,794例の複数時点（計9,072時点）の診療情報を使って、ICU入院中のある時点から数日後に重症化するか回復する

	パターンⅠ			パターンⅡ		
	3days	5days	7days	3days	5days	7days
Model	RF	RF	RF	RF	RF	RF
特徴量						
性別	0.0066	0.0068	0.0074	0.0048	0.0059	0.0081
基礎疾患：高血圧	0.0033	0.0100	0.0128	0.0107	0.0101	0.0099
基礎疾患：慢性肺疾患	0.0112	0.0073	0.0039	0.0037	0.0121	0.0071
基礎疾患：慢性腎障害	0.0067	0.0044	0.0063	0.0086	0.0119	0.0169
基礎疾患：肝硬変/肝不全	0.0047	0.0014	0.0038	0.0028	0.0039	0.0028
基礎疾患：糖尿病	0.0187	0.0050	0.0126	0.0094	0.0104	0.0087
基礎疾患：免疫不全・血液疾患	0.0019	0.0012	0.0021	0.0025	0.0036	0.0011
基礎疾患：悪性腫瘍	0.0086	0.0011	0.0000	0.0031	0.0008	0.0030
基礎疾患：その他	0.0118	0.0112	0.0051	0.0186	0.0220	0.0120
年齢	0.0271	0.0342	0.0499	0.0395	0.0551	0.0641
ヘマトクリット	0.0223	0.0321	0.0337	0.0410	0.0472	0.0353
白血球数	0.1059	0.0837	0.0895	0.0696	0.0809	0.0982
好中球数	0.0630	0.0840	0.0794	0.0875	0.0892	0.0985
リンパ球数	0.0894	0.0972	0.0744	0.1192	0.0869	0.0788
血小板数	0.0535	0.0507	0.0695	0.0391	0.0501	0.0481
CRP	0.1070	0.1022	0.1444	0.0958	0.0773	0.0755
アルブミン	0.0215	0.0374	0.0508	0.0548	0.0472	0.0525
Na	0.0207	0.0410	0.0502	0.0416	0.0487	0.0391
尿素窒素	0.0480	0.0683	0.0399	0.0549	0.0514	0.0492
血糖値	0.0501	0.0582	0.0457	0.0413	0.0509	0.0494
総ビリルビン	0.0434	0.0484	0.0437	0.0452	0.0406	0.0398
クレアチニン	0.0756	0.0584	0.0615	0.0455	0.0555	0.0478
D-ダイマー	0.0731	0.0638	0.0515	0.0643	0.0562	0.0738
LDH	0.1260	0.0921	0.0621	0.0963	0.0822	0.0804

重要度 (FTI)

0　　0.2

	パターンⅣ		パターンⅤ		パターンⅥ
	3days	5days	3days	5days	3days
Model	XGB	RF	RF	RF	RF
特徴量					
性別	0.0143	0.0085	0.0027	0.0066	0.0017
基礎疾患：高血圧	0.0000	0.0015	0.0038	0.0060	0.0007
基礎疾患：慢性肺疾患	0.0030	0.0058	0.0031	0.0045	0.0014
基礎疾患：慢性腎障害	0.0000	0.0017	0.0024	0.0006	0.0000
基礎疾患：肝硬変/肝不全	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0005
基礎疾患：糖尿病	0.0000	0.0025	0.0028	0.0039	0.0033
基礎疾患：免疫不全・血液疾患	0.0000	0.0009	0.0020	0.0020	0.0000
基礎疾患：悪性腫瘍	0.0000	0.0023	0.0018	0.0031	0.0007
基礎疾患：その他	0.0000	0.0046	0.0040	0.0068	0.0048
年齢	0.0652	0.0194	0.0238	0.0309	0.0144
ヘマトクリット	0.0264	0.0271	0.0369	0.0399	0.0306
白血球数	0.0526	0.0187	0.0325	0.0280	0.0308
好中球数	0.0364	0.0286	0.0323	0.0230	0.0247
リンパ球数	0.0209	0.0388	0.0245	0.0340	0.0326
血小板数	0.0516	0.0757	0.0574	0.0637	0.0320
CRP	0.0510	0.0232	0.0273	0.0243	0.0630
アルブミン	0.0511	0.0124	0.0207	0.0292	0.0297
Na	0.0204	0.0207	0.0256	0.0328	0.0211
尿素窒素	0.0332	0.0363	0.0355	0.0300	0.0198
K	0.0224	0.0176	0.0215	0.0315	0.0272
血糖値	0.0324	0.0199	0.0273	0.0270	0.0297
総ビリルビン	0.0329	0.0238	0.0227	0.0278	0.0131
クレアチニン	0.0340	0.0168	0.0273	0.0225	0.0279
D-ダイマー	0.0381	0.0325	0.0664	0.0604	0.0221
LDH	0.0374	0.0268	0.0359	0.0299	0.0267
AST	0.0318	0.0251	0.0183	0.0196	0.0163
ALT	0.0239	0.0243	0.0153	0.0268	0.0195
乳酸値	0.0366	0.0246	0.0214	0.0288	0.0137
APTT	0.0354	0.0174	0.0334	0.0372	0.0384
PT-INR	0.0320	0.0444	0.0245	0.0303	0.0394
FiO_2	0.0810	0.0312	0.0336	0.0232	0.0128
PaO_2	0.0000	0.0320	0.0564	0.0460	0.1230
$PaCO_2$	0.0402	0.1238	0.0738	0.0732	0.0151
pH	0.0346	0.0738	0.0670	0.0600	0.0410
SpO_2	0.0000	0.0429	0.0433	0.0275	0.0751
P/F ratio	0.0613	0.0941	0.0732	0.0591	0.1472

図4　短期予測モデルにおける各特徴量の重要度

Ⅰ～Ⅵの重症度変化パターンについてそれぞれのベストモデルにおける各特徴量の重要度を示す。

			Accuracy		Specificity	
			期間１（2020.5-2021.3）	期間２（2021.4-2021.12）	期間１（2020.5-2021.3）	期間２（2021.4-2021.12）
長期予測モデル		RFC	0.8	0.36	1	1
		SVC	0.89	0.74	0.72	0.81
		XGB	0.82	0.49	0.94	0.94
短期予測モデル	Ⅰ悪化	3days	0.85	0.5	0.84	0
		5days	0.71	0.6	0.67	0
		7days	0.75	0.56	0.72	0
	Ⅱ悪化	3days	0.76	0.51	0.75	0.59
		5days	0.78	0.51	0.78	0.81
		7days	0.76	0.48	0.75	0.73
	Ⅲ悪化	3days	0.98	0.88	0.99	0.96
		5days	0.96	0.8	0.98	0.9
		7days	0.94	0.74	0.96	0.79
	Ⅳ回復	3days	0.82	0.66	0.81	0.67
		5days	0.97	0.91	0.99	0.93
		7days	0.98	0.86	0.99	0.9
	Ⅴ回復	3days	0.74	0.56	0.73	0.55
		5days	0.77	0.59	0.75	0.56
		7days	0.96	0.75	0.99	0.87
	Ⅵ回復	3days	0.83	0.36	0.8	0.4
		5days	0.98	0.64	0.98	0.67
		7days	0.91	0.42	0.87	0.41

図５　モデルの再現性検証の結果

起源株流行時（期間1）のデータを用いて作成した長期予測モデルのRandomForest、XGBoost、SVC 各モデルと、短期予測モデルのⅠ～Ⅵの重症度変化パターンのベストモデルについて、2021 年 4 月 1 日から 12 月 31 日までの変異株（アルファ株、デルタ株）流行時（期間 2）のデータセットを用いて再現性を検証した。期間 1、期間 2 のそれぞれの検証結果として各評価指標値を示す。

かを予測する AI モデルを作成し、高い精度で重症度の変遷が予測可能であることを確認した。このような ICU 入院中のある時点から数日後の病態の悪化や回復を予測する AI モデルは国内外で類を見ない。このモデルによって重症化を早期に予測することが可能となるので重症化の予防につながることが期待される。加えて、このモデルによって数日後に人工呼吸器や ECMO が必要になるか、あるいは人工呼吸器や ECMO から離脱できるか高い精度での予測が可能になるので、人工呼吸器や ECMO の必要台数、重症感染症病床の確保、広域搬送体制などの重症者向け医療提供体制を整備するうえで利用可能かもしれない。また、感染者数急増時における ECMO 装着の優先順位付け、すなわち ECMO トリアージを検討する際の参考情報の 1 つになる可能性が考えられる。

現在、この AI モデルを ICU の診療現場で実装することを想定した PC で操作可能なダッシュボードを作成中である。これを本研究の参加医療機関で使用し、診療現場からのフィードバックを得ながら、日本呼吸療法医学会、日本 ECMOnet、関連学会などと連携して国内の他医療機関へ運用を拡大する予定である。

本研究では、まず 2020 年 5 月 22 日から 2021 年 3 月 31 日までに ICU あるいは一般病棟に入院した COVID-19 患者を対象に重症度の予測モデルを作成した。この時期は起源株の SARS-CoV2 が原因ウイルスとなっており、また感染者は全例ワクチン未接種者であった。次

いで、2021 年 4 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までのデータで上記のモデルを検証した。この時期は変異株、とくにアルファ株やデルタ株が流行した時期である。検証結果は、高い精度で重症度の予測が可能なモデルであることが確認できた。その後、オミクロン株をはじめとした変異株が続々と出現し、感染者のワクチン接種の有無や回数なども刻々と変化している。このように刻々と変化する感染状況に対応して常に最新のデータを投入して AI モデルを最適化していく必要がある。今後、本研究を発展させて、「連続的なデータ投入」、「データの前処理」「AI モデルの実装 / 最適化」、「医療現場での適用」とそれらの「自動化」を可能にするシステム、すなわち医療機械学習オペレーションシステム（MLOps）の開発が必要であると思われる[12]。しかし、わが国では医療 MLOps の各ステップの構築には課題が山積している。たとえば、多施設から医療情報を連続的に投入し、これらを AI 解析に適した形に前処理するプロセスが律速段階であるが、ここは人的リソースに頼っている現状がある。人的リソースに依る以上、感染症パンデミックをはじめとした、刻々とダイナミックに変動する医療状況に対応したリアルタイムな AI モデルの作成や医療現場での活用は厳しいと思われる。今後、AI 開発のデータサイエンティストと臨床医が連携して、ICU で実装可能な医療 MLOps のシステム開発が望まれる。

V. おわりに

わが国の起源株流行時に ICU に入院した COVID-19 患者 1,794 例の複数時点（計 9,072 時点）の診療情報を使って、ICU 入室から 24 時間以内の診療情報から退院時の生死を予測する AI モデルのみならず、ICU 入院中のある時点から数日後に重症化するか回復するかを予測する AI モデルを作成し、いずれも高い精度で重症度の予測が可能であることを確認した。このモデルを変異株（デルタ株など）流行時のデータ（103 例、計 980 時点）のデータセットで検証し、モデルの有効性の再現性を確認した。これによって、重症化の予防のみならず、数日後に人工呼吸器や ECMO が必要になるか、あるいは人工呼吸器や ECMO から離脱できるか予測が可能になるので、人工呼吸器や ECMO の必要台数、重症感染症病床の確保、広域搬送体制などの重症者向け医療提供体制を整備するうえで有用な情報となる。今後、刻々と変化する感染状況に対応したモデルの ICU での実装を想定した医療 MLOps システムの開発が重要であると考えられる。

謝　辞

本研究に先行した AI ホスピタル事業の「新型コロナウイルスの治療薬・ワクチンの開発に資するデータ連携基盤の構築」研究において 2021 年度、診療情報の収集にご協力いただいた、札幌医科大学附属病院救急医学講座、国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院ならびに医療法人徳洲会グループ病院に感謝します。また、本研究の全期間を通して継続的に診療情報の収集にご協力いただいた、広島大学大学院医系科学研究科、救急集中治療医学の菊谷知也医師、大阪大学大学院医学系研究科、生体統御医学講座の内山昭則医師に感謝します。AI モデルの構築にご協力いただいたシステムバイオロジー研究機構の Mayuri Sathiyananthavel 博士、長谷武志博士に感謝します。本研究全般にわたりご支援いただいた国立医薬基盤・健康・栄養研究所理事長の中村祐輔先生に感謝します。本研究は日本呼吸療法医学会学術研究推進委員会承認案件であり、日本呼吸療法医学会ならびに日本 ECMOnet のご協力に感謝します。本研究の一部は、科研費 20H03782（志馬）、科研費 17H06179（今井）で助成されました。

COI に関し、志馬伸朗は MSD 社、Gilead Sciences, Inc.、Becton, Dickinsonand Company 社から 50 万円超の講演料、旭化成ファーマ社から 100 万円超の奨学寄附金収入がある。また、小谷透はカフベンテック社から 100 万円超の役員報酬、東レ・メディカル社から 50 万円超の原稿料、エア・ウォーター社から 100 万円超の研究費・助成金、かわぐち心臓呼吸器病院、アイ・エム・アイ社から 100 万円超の奨学寄附金収入がある。

その他の著者には規定された COI はない。

参考文献

1）キャノングローバル戦略研究所：ポストコロナの医療提供体制研究会提言. https://cigs.canon/uploads/2022/10/Medical_Service_Proposal_20221021.pdf（2022 年 10 月 20 日閲覧）

2）Yoon JH, Pinsky MR, and Clermont G：Artificial Intelligence in Critical Care Medicine. Critical Care. 2022；26；75.

3）Saadatmand S, Salimifard K, Mohammadi R, et al：Using machine learning in prediction of ICU admission, mortality, and length of stay in the early stage of admission of COVID-19 patients. Ann Oper Res. 2022；Sep 29；1-29. Online ahead of print.

4) 戦略的イノベーション創造プログラム：AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム.
https://www.nibiohn.go.jp/sip/（2023 年 3 月 10 日閲覧）
5) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 5.2 版.
https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf（2023 年 3 月 10 日閲覧）
6) scikit learn：scikit-learn Machine Learning in Python.
https://scikit-learn.org/stable/（2023 年 3 月 10 日閲覧）
7) Imbalanced learn：imbalanced-learn documentation.
https://imbalanced-learn.org/stable/（2023 年 3 月 10 日閲覧）
8) XGBoost：XGBoost Documentation.
https://xgboost.readthedocs.io/en/stable/python/index.html#（2023 年 3 月 10 日閲覧）
9) Python：python.
https://www.python.org/（2023 年 3 月 10 日閲覧）
10) Goldhill DR and Summer A：APACHE II, data accuracy and outcome prediction. Anaesthesia. 1998；10；937-43.
11) Irie H, Okamoto H, Uchino S, et al：The Japanese Intensive care PAtient Database（JIPAD）：A national intensive care unit registry in Japan. J Crit Care. 2019；55；86-94.
12) xpresso ai：Machine Learning in Healthcare: Improving Healthcare with MLOps.
https://medium.com/@xpressoai/machine-learning-in-healthcare-improving-healthcare-with-mlops-6f71b5d1820（2023 年 3 月 10 日閲覧）