

人工知能を用いた心電図解析によるがん治療関連心機能障害の 発症予測と早期診断法の確立

国立がん研究センター東病院 循環器科
科長 田尻 和子

(共同研究者)

広島大学大学院 先進理工系科学研究科	教授 栗田 多喜夫
広島大学大学院 先進理工系科学研究科	助教 古居 彬
国立がん研究センター中央病院総合内科	医長 庄司 正昭
筑波大学医学医療系 循環器科	講師 町野 智子

はじめに

がん薬物療法による心毒性の発生は、生命予後やQOLの悪化を来すだけでなく、がん治療を妨げることによりがんの予後も悪化させる。そのため、重篤な心機能障害に至る前に心毒性を早期に発見し、速やかに治療を開始することが必要であるが、心毒性を早期に正確に診断する手法は確立されていない。現状、抗腫瘍薬による心毒性は心エコー図検査でモニタリングされ、左室収縮能 (LVEF) の低下の有無で心毒性を評価している。しかしLVEFは左室全体の収縮能の指標であり、抗腫瘍薬による初期の心筋障害や局所の心毒性を評価することはできない。最近では、スペクトララッキング法による長軸方向のグローバル心筋ストレイン (GLS) の低下が心毒性の早期マーカーになり得るということでGLS測定が推奨されている⁽¹⁾。しかし、GLS測定はすべての心臓超音波機器で計測できるものではなく、また測定が煩雑で時間を要するため、がん診療の現場への導入がすすんでいない。また、GLSは画質に左右されるため一定以上の検査技術が必要であり、さらに乳がん術後やインプラント挿入後、肥満などでは画質の低下のためにGLSが測定できない症例が多くある。我々の過去の検討では、乳がん患者の48%は画質不良により正しいGLSの測定ができなかったことを報告している⁽²⁾。乳がんでは心毒性の原因となる代表的薬剤であるアンストラサイクリンや抗HER2薬を多く使用するため、GLSに代わる心毒性の早期診断法の確立が必要である。

一方、近年の人工知能 (AI) の発達による心電図判読により、早期の心筋障害を検出できる可能性がある。循環器の分野では、AIによる非不整脈時の心電図判読により、潜在性の心房細動を検出できることが報告され⁽³⁾、AI技術の応用による心電図判読 (AI-ECG) が注目されている。その後、心不全や肺高血圧症、弁膜症の診断もAI-ECGにより可能であったという報告がなされているが⁽⁴⁾、抗腫瘍薬による心毒性の診断にAI-ECG技術を用いた研究はない。様々な抗腫瘍薬が重篤な心毒性きたす可能性があるにもかかわらず、がん診療の現場での循環器医のサポートは不足している。心電図はがん診療を行う多くの医療機関に設置

してあり、測定に特別な技術を必要とせず、安価・簡便・無侵襲の検査である。AI-ECGによる心毒性早期発見の実現により、心毒性に対して早期に治療介入が可能となり、患者の心予後の改善やがん薬物療法の継続が可能となる(図1)。

図1 AI-ECGによる心毒性の早期発見



そこで、本研究の目的は、心電図のAI解析により抗がん剤心毒性の発症を予測し、早期診断法を確立することである。本研究によって、心毒性の発症を事前に予測・早期発見できるAI心電図のソフトウェア医療機器の開発につながる可能性がある。また、本研究成果を元に早期に心毒性を予測できれば、より心毒性の来しにくい抗腫瘍薬への変更、心毒性モニタリングの強化、循環器医による早期介入(心保護薬の予防的投与や早期投与)などが可能となり、がん患者・サバイバーの心予後の改善に大きく寄与できると考える。

結 果

本研究は国立がん研究センター東病院、同中央病院、筑波大学附属病院、広島大学で行う多施設共同臨床研究として国立がん研究センターの研究倫理審査委員会の承認を得た(研究課題番号:2022-152)。また、心毒性をAI心電図で診断するためのアルゴリズム構築のために必要となる心電図-心臓超音波データセットの抽出を開始し、一部のデータを用いて予備的検討を開始した。

考 察

心電図検査は、安価で簡便であり、無侵襲な検査である。そして施行に特殊な技能を必要とせず、がん治療を行うほとんどすべての医療機関に設置されている。しかし、心電図所見を抗がん剤心毒性の発症予測や早期マーカーとして用いる研究報告は無い。また、心電図のAI解析技術は将来の不整脈(心房細動など)の発症予測に対して研究がなされているが、がん患者の心血管疾患への応用は未だなされていない。現在、心毒性の早期マーカーとして提唱されている心臓超音波検査指標であるGLSは測定できる心臓超音波機器が限られており、

一般の病院の超音波機器では測定できないことの方が多い。また、検者間・検者内で測定精度の誤差があり、患者要因（肥満や乳房形成術後など）によってはGLSを測定できないこともあることから⁽²⁾、心毒性の早期マーカーとしての有用性を発揮できていない。また、がん診療の現場での循環器医のマンパワー不足を解消する研究はなされていない。本研究は、このようながん実臨床でのアンメットメディカルニーズを解決するための新しい取り組みであり、AI-ECGによる心毒性早期発見の実現は、安全ながん診療のために必要である。

要 約

がん治療関連心機能障害 (cancer therapy-related cardiac dysfunction: CTRCD) はがん薬物治療の重大な有害事象である。その発生は心機能の低下に伴い心不全や致死性不整脈を引き起こし、患者の生命予後やQOLの低下をもたらすだけでなく、がん治療の妨げとなり、がんの予後も悪化させてしまう。がん薬物療法を行う際には、特に心毒性のある薬剤を投与する前は、心エコー図検査にて心機能が保たれていることを確認し、薬物療法を開始する。しかし、もともとの心機能が正常であるにもかかわらず、一定の確率で心機能障害が発生してしまう。がん薬物療法の進歩は目覚ましく、続々と新しい薬が出てくるが、CTRCDの発症を事前に予測することは現在のところできていない。

そこで本研究は、抗腫瘍薬投与前あるいは投与後早期の心電図のAI解析により、CTRCDの予測と早期診断法の確立を目指し、研究を開始している。今後、抗がん剤投与前に、あるいは開始後早期にCTRCDを予測できれば、より心毒性の来しにくい抗腫瘍薬の選択の検討や、心機能モニタリング頻度の増加、循環器医による早期介入（心保護薬の予防的投与や早期投与）などの選択肢が生まれ、患者・サバイバーの心予後の改善に大きく寄与することが期待できる。

文 献

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) . Eur Heart J. 43:4229–361, 2022
2. Iida N, Tajiri K, Ishizu T, Sasamura-Koshizuka R, Nakajima H, Kawamatsu N, et al. Echocardiography image quality of global longitudinal strain in cardio-oncology: a prospective real-world investigation. J Echocardiogr. 20:159–65, 2022
3. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet. 394:861–7, 2019

4. Martinez DSL, Noseworthy PA, Akbilgic O, Herrmann J, Ruddy KJ, Hamid A, et al. Artificial intelligence opportunities in cardio-oncology: Overview with spotlight on electrocardiography. *Am Hear J plus*. 15:100129, 2022