

C型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定を 目指した検査値時系列区分化の影響の検証

安本 亮介^{1,a)} 宮崎 淳文¹ 大崎 美穂¹ 片桐 滋¹ 横井 英人² 高林 克日己³

概要: 従来, C型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定に関する研究では1時点の検査値を用いていたが, 近年では病状の履歴情報を活かすために検査値時系列を用いる試みもある. 検査値時系列を用いる場合, 観察期間に1つの病状を仮定するアプローチ, 観察期間を区分化して複数の病状の変遷を仮定するアプローチがある. 後者のアプローチには, 前者よりもモデルの表現能力を高め, 推定性能を向上させる可能性がある. その一方, 実測点が疎である検査値時系列を区分化すると, 区分期間に十分な情報を含まない恐れも生じる. そこで本研究では, ステージ推定に対する区分化の影響を調べるため, 個々のアプローチのもとに検査値時系列をモデル化して特徴量を抽出し, 推定性能を比較する実験を行った. 特徴量には, 過去にその有効性を確認した平均, 標準偏差, LPC ケプストラムの組合せを用いた. 実験の結果, 多くの条件の下, 区分化した場合では区分化しない場合よりも高い推定性能が得られ, 区分化の有効性が確認された. また, 最適な区分期間は条件ごとに異なっていた. したがって, 今後は各条件に適する区分期間を自動決定する方法に取り組みたい.

キーワード: C型慢性肝炎, 肝線維化ステージ推定, 検査値時系列, 区分化, 病状変遷

Evaluation of the Effect of Clinical Time Series Segmentation on the Prediction of Liver Fibrosis Stages in Chronic Hepatitis C

Abstract: It has been popular to use clinical test results at one point in time in order to predict the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Recently some attempts using the time series of clinical test results for the prediction have been made to utilize the information of symptom history, of which approaches are classified into two categories: In a clinical time series, one assumes a single symptom and the other assumes the transition of multiple symptoms. The latter approach can represent more complex model than the former does and thus has a potential to improve the prediction performance. However, if the clinical time series consisting of sparsely sampled data points is divided into too many segments, each segment may not include enough information. Aiming to clarify the effect of segmentation on stage prediction, with each approach we extracted features by modeling the clinical time series and experimentally compared the prediction performance between these approaches. We adopted a combination of the mean, standard deviation, and linear predictive coding cepstrum of the time series as a feature, of which effectiveness was confirmed in past studies. Under many of the experimental conditions, the prediction performance obtained with segmentation was higher than that obtained without segmentation. The experimental results suggested that the segmentation of clinical time series was effective. The optimal period of segment was different between the conditions. We thus attempt to develop an automatic method to determine the period of segmentation adaptively to the conditions as the future work.

Keywords: Chronic Hepatitis C, Prediction of Liver Fibrosis Stages, Clinical Time Series, Segmentation, Transition of Symptoms

¹ 同志社大学 Doshisha University
² 香川大学医学部附属病院 Kagawa University Hospital
³ 千葉大学医学部附属病院 Chiba University Hospital
a) dum0164@mail4.doshisha.ac.jp

1. はじめに

C型肝炎ウイルスに感染すると肝臓が炎症を起こし, それに伴って様々な肝機能障害が生じる. ウイルス感染と肝

機能障害が6ヶ月以上持続する病態は、C型慢性肝炎と呼ばれる。C型慢性肝炎では、年単位で肝疾患が進行して肝硬変や肝がんに至る恐れがあり、我が国では150万人を超える感染者が存在すると言われている。この病状把握と治療のためには、慢性的な肝細胞の破壊と再生を経て肝臓が硬化する肝線維化の度合い(F0~F4の5段階から成る肝線維化ステージ)を把握する必要がある。

肝線維化の診断方法としては、肝細胞を直接採取して顕微鏡観察によるステージ判定を行う肝生検が主流である。しかし、この方法は侵襲的でコストやリスクの問題があるため、代替手段が望まれている[1]。肝生検の代替手段である肝線維化ステージの推定には、血液・尿の検査値に統計学習を適用する方法[2],[3],[4],[5]、肝臓に照射した超音波の反響を映像化する方法[6],[7],[8],[9],[10]がある。どちらが推定性能が高いかに関しては諸説あり、かつ、方法間で相補的な利点と欠点があると考えられる。従って、各方法の改善と方法の組合せによる推定性能の向上が重要となる。我々は特に、血液・尿の検査値と統計学習を用いる肝線維化ステージ推定の改善に主眼を置く。

従来、血液・尿の検査値と統計学習による方法では、ある時点の肝線維化ステージを推定するために、同じ時点の血液・尿の検査値のみを用いることが多かった[1]。しかし、炎症の時間変動を通して肝線維化が進行する仕組みを考えると、血液・尿の検査値時系列を用いることで推定性能を向上できる可能性がある。現在、検査値時系列の入手は容易とは言い難いが、医療現場でデータを長期的に蓄積・利用できるシステムが普及するであろう将来を見据えると、検査値時系列の活用は重要になると考えられる。

検査値時系列を用いた研究事例はまだ少ないが、検査値時系列の観察期間に1つの病状を仮定するアプローチ[11]、区分化して複数の病状の変遷を仮定するアプローチ[12],[13]が挙げられる。前者のアプローチに比べて、後者のアプローチではモデルの表現能力が高く、推定性能を向上できる可能性が考えられる。その反面、C型慢性肝炎の検査値時系列における実測点は、患者の通院状況によって異なり、疎であることが多い。ゆえに、区分化した期間の実測点が極端に少なくなる、言い換えると、区分時系列がモデル化に必要な情報を含まなくなる恐れがある。

そこで本研究では、各アプローチで検査値時系列をモデル化して特徴量を抽出し、肝線維化ステージの推定性能を比較することで、どちらが有効であるかを実験検証する。アプローチを実現するには、区分数や区分期間等の区分化の条件、モデル、特徴量、分類器の条件、検査項目等の詳細条件を適切に設計する必要がある。これらの設計は、1つの病状を仮定するアプローチのもと、ステージ推定に有効な特徴量を提案した従来研究[11]に基づいて行う。

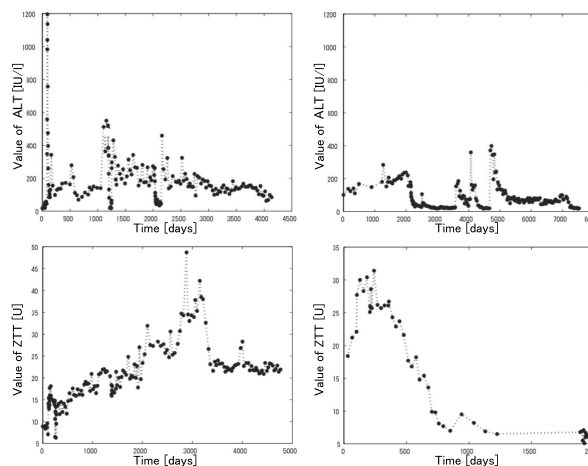


図1 検査値時系列の例。

2. 従来の肝線維化ステージ推定

肝線維化ステージ推定に関する要因には、対象問題、特徴量、分類器、推定性能の基準がある。対象問題は、肝線維化の深刻さ(F0-F1/F2-F4)や肝硬変の有無(F0-F3/F4)を分類する2クラス問題が主流である。これらの問題に対して、従来研究の推定性能は条件により大きく異なるが、AMは70.00~78.00%、HMは59.00~74.00%程度であり、さらなる向上が望まれる(AM, HMの詳細は本節の末尾で述べる)。また、従来研究には、独自のデータ・条件設定を用いたため研究間で推定性能を比較できない、特徴量と分類器の効果を区別できていない、等の問題も残されている。以下では、本研究で重点を置く特徴量と、特徴量を評価する際に用いる推定性能の基準について詳しく述べる。

従来、肝線維化ステージ推定では、推定を行う1時点における血液・尿の検査値をそのまま特徴量としていた[1]。1時点の検査値のみでは、炎症の時間変動とそれに伴う肝線維化の進行を反映し難いため、近年は検査値時系列を用いる試みも見られる。検査値時系列を用いる試みとして、波形そのもの、あるいは、波形を記号化した系列を特徴量としたもの[12],[13]、スペクトラム推定により抽出した動的特性を特徴量としたもの[11]が挙げられる。過去の研究において、動的特性に基づく特徴量は1時点の検査値や波形よりも推定性能が高いことが確認されている[11]。しかし、この研究では半年~1年の観察期間を持つ検査値時系列に対して1つの病状を仮定しており、病状が遷り変わる現象を反映するには至っていない。実際、図1を見ると分かるように、血液・尿の検査値時系列は非正常性を持ち、この性質を表現する特徴量が有効と考えられる。

そこで他のアプローチとして、検査値時系列を区分化して特徴量を抽出し、区分間の特徴量の変動により複数の病状の変遷を表現することが挙げられる。このアプローチは、1つの病状を仮定するアプローチよりも高い表現能力を持

ち、推定性能の改善が期待される。その一方、元々、実測点が疎である検査値時系列を区分化すると、区分内の実測点が極端に少ない、言い換えると、区分時系列が特徴量を抽出できるだけの情報を持たなくなる可能性もある。C型慢性肝炎の検査履歴に関して（これに類する時間構造を伴う医療データに関して）、区分化がステージ推定にどのような影響を及ぼすかは明らかではない。本研究ではこの問題を特に重要と考えて着目する。

一般に、推定性能の基準としては、 $Acc = (N_{TP} + N_{TN})/N$, $Senc = N_{TP}/(N_{TP} + N_{FN})$, $Spec = N_{TN}/(N_{TN} + N_{FP})$, $PPV = N_{TP}/(N_{TP} + N_{FP})$, $NPV = N_{TN}/(N_{TN} + N_{FN})$, などが挙げられる [11]。ただし、症状が重いクラスを陽性とし、 N は全データ数、 N_{TP} , N_{TN} , N_{FP} , N_{FN} は、各々、真陽性、真陰性、偽陽性、偽陰性のデータ数である。軽症よりも重症が極端に少ないというクラス間の事例数の不均衡、重症患者を軽症と分類するリスク、軽症患者を重症と分類するコスト等を考慮し、 $Acc \sim NPV$ を使って多面的に推定性能を評価することが多い。しかし、複数の特徴量や分類器を比較する場合、複数の基準を個別に使うと総合的に比較対象の良し悪しを議論しにくい問題がある。

上記の問題を解決するため、文献の研究 [11] では、複数の基準の算術平均 (Arithmetic Mean) と調和平均 (Harmonic Mean) を導入している。なお、この研究では、 Acc を含む5種類の基準の算術平均 AM と調和平均 HM 、および、 Acc を除く4種類の基準の算術平均 AM' と調和平均 HM' を評価に用いた。本研究では簡易的に、 Acc を含む5種類の基準の算術平均 AM と調和平均 HM を用いることにする。 AM と HM の式をそれぞれ式 (1) と式 (2) に示す。

$$AM = \frac{1}{5}(Sens + Spec + PPV + NPV + Acc) \quad (1)$$

$$HM = \left[\frac{1}{5} \left(\frac{1}{Sens} + \frac{1}{Spec} + \frac{1}{PPV} + \frac{1}{NPV} + \frac{1}{Acc} \right) \right]^{-1} \quad (2)$$

3. 実験の設計

3.1 区分化の条件設定

本研究では、血液・尿の検査値時系列を用いたC型慢性肝炎のステージ推定において、検査値時系列の区分化が推定性能に及ぼす影響を実験により検証する。この目的のために、第3.1節では区分化の条件設定について、第3.2節では実験に用いる肝炎検査履歴データセット、対象問題、特徴量、分類器、推定性能の基準について述べる。

区分化の条件として、検査値時系列の長さ（観察期間）、検査値時系列を区分化して得られる区分時系列の長さ（区分期間）と数（区分数）を考える。観察期間については、血液・尿の検査値時系列の動的特性に基づく特徴量を提案

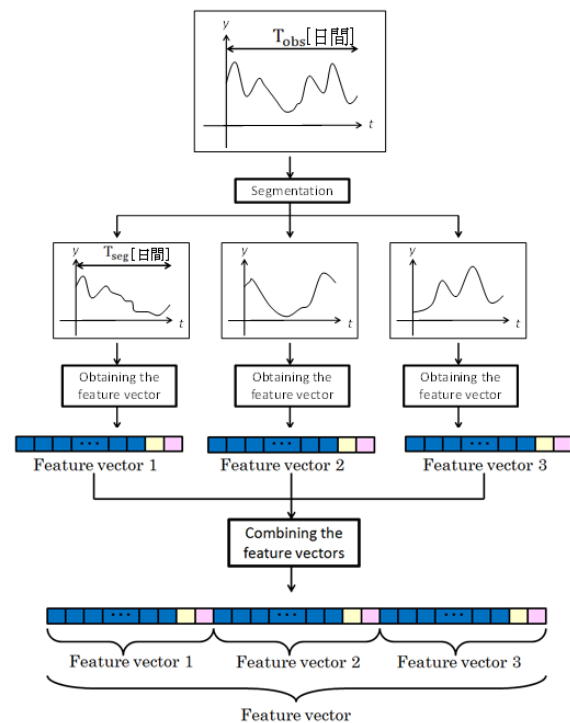


図2 区分化の概念図。検査値時系列を区分化し、ベクトル形式で得られた区分ごとの特徴量を一につに結合するまでの手続きを示す。ただし、図中は $N_{seg} = 3$ とする。

し、C型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定を行った過去の研究 [11] を踏襲する。観察期間には500日間、360日間の2種類を採用し、個々の観察期間に分けて実験を行う。なお、これらの観察期間は、C型慢性肝炎に関する下記の領域知識に基づくものである。多くの患者が1~2年を超える検査履歴を持つ。血液・尿の検査値と肝線維化ステージの関係が1~2年では大きく変化しない [1], [11], [12]。

区分期間に関しては、モデルの適合度に基づく適応的な決定方法も考えられるが、ここでは基本となる知見を得るために、全区分一律の期間とする。C型慢性肝炎の検査履歴では30~60日の検査間隔の頻度が高く、検査値時系列を分割した区分期間に含まれる実測点は少ないと見込まれる。そこで区分期間には、最低でも平均して3~5点の補間前の実測点を含むことを課す。この点数は、最低でも3か月から半年に1回検査を受けていること、および、最低でも時系列として分析し得ることを考慮して決定した。全区間一律の期間とする、すなわち、観察期間を等分割するため、観察期間に対して相対的に区分期間を決める必要がある。区分期間のオーバーラップは、信号処理の応用分野で比較的一般的な設定である50%を採用する。また、区分数は観察期間と区分期間から必然的に決まる。

図2に区分化の手続きを、図3に区分化で用いる特徴量生成の手続きを図示する。上で述べた区分化の要件を考慮し、図2に示す観察期間 T_{obs} [日間]、区分期間 T_{seg} [日間]、区分数 N_{seg} [個] を、次のように設定した。 $T_{obs} = 500$

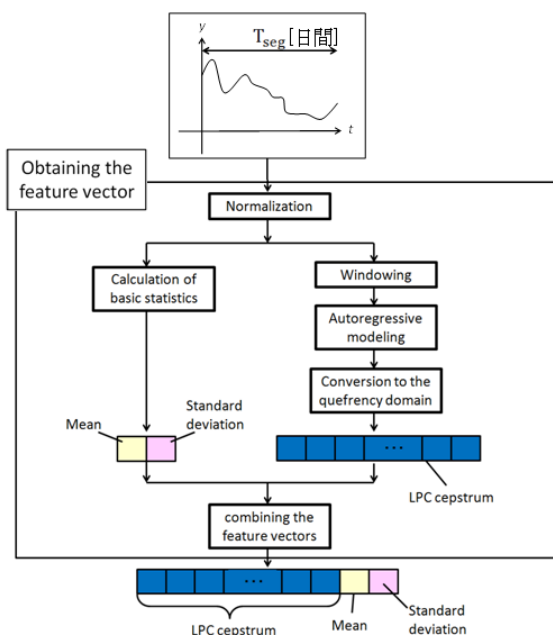


図 3 特徴量生成の概念図．入力である検査値時系列から特徴量を抽出を行い，ベクトル形式で特徴量を生成する．

の場合， $T_{seg} = 500, 333, 250, 200, 167$ (T_{seg} の各値は $N_{seg} = 1, 2, 3, 4, 5$ に対応)， $T_{obs} = 360$ の場合， $T_{seg} = 360, 240, 180, 144, 120$ (T_{seg} の各値は $N_{seg} = 1, 2, 3, 4, 5$ に対応)．

3.2 他の条件設定

本節では，実験に用いる肝炎検査履歴データセット，対象問題，特徴量，分類器，推定性能の評価基準について検討する．区分化の条件と同様，これらの条件も過去の研究 [11] に従う．肝炎検査履歴データセットは国際会議で公開されたもの [14]，検査項目は A2G, ALB, ALT, AST, CHE, GGT, HGB, PLT, T-BIL, T-CHO, TP, TTT, WBC, ZTT の 14 種類とする．検査値時系列には欠損値が非常に多いため，前処理として 1 日間隔の 3 次スプライン補間を施す．対象問題は，肝線維化の深刻さ，肝硬変の有無を分類する 2 種類の 2 クラス問題とする．

ステージ推定に対する区分化の影響のみを明確にするため，分類器には学習を行わない最近傍法 (1-NN) を用いる．1-NN の距離計算には検査項目の単位やレンジに依存しない正規化ユークリッド距離を用いる．区分化の有無の効果，あるいは，適切な区分期間・区分数を検討するために，推定性能の評価基準には，第 2 節で述べた通り，Acc, Sens, Spec, PPV, NPV を総合した AM, HM を用いる．汎化的な推定性能を見積るために，学習とテストの枠組みには LOO 交差検定を用いる．

特徴量抽出では，まず，対象の時系列 (区分化しない場合は検査値時系列そのもの，区分化する場合は区分時系列) の平均と標準偏差を求める．次に，平均 0，標準偏差 1 に

正規化した時系列にモデルをあてはめ，モデルに基づくスペクトラム推定量を導出する．モデル化では，最も基本的かつ，学習対象のパラメータ数が比較的少ない単変量自己回帰モデル (AR モデル) を検査項目ごとに独立に適用し，スペクトラム推定量として LPC ケプストラムを得る．AR モデルの構造を式 (3)，LPC ケプストラムの導出手続きを式 (4) に示す．ただし， $y(0), y(1), \dots, y(N-1)$ は時系列， $\varepsilon(n)$ は平均 0，分散 σ^2 の正規分布に従う独立同分布の誤差項， a_i は AR 係数， N_a は AR 次数， c_n はケプストラム係数， N_c はケプストラム次数である． N_a と N_c は等しく，AIC により自動的に設定される．

$$y(n) = -\sum_{i=1}^{N_a} a_i y(n-i) + \varepsilon(n), \quad \varepsilon(n) \sim N(0, \sigma^2) \quad (3)$$

$$\begin{cases} c_n = 0 & (n < 0) \\ c_n = \log \sigma & (n = 0) \\ c_n = -a_1 & (n = 1) \\ c_n = -a_n - \sum_{k=1}^{n-1} \frac{k}{n} c_k a_{n-k} & (1 < n \leq N_c) \end{cases} \quad (4)$$

LPC ケプストラム抽出後，平均，標準偏差，LPC ケプストラムを組み合わせることで，これを時系列の特徴量とする．区分化する場合は，区分ごとに平均，標準偏差，LPC ケプストラムが得られるので，これらを全区分で並べたものを特徴量とする．

4. 実験 I: ステージ推定に対する区分化の影響の検証 (観察期間 500 日間の場合)

4.1 目的と条件

実験 I では，検査値時系列の観察期間に 1 つの病状を仮定するアプローチと，区分化して複数の病状の変遷を仮定するアプローチのもとに実験を行い，区分化がステージ推定に及ぼす影響を調べる．具体的には，第 3.1 節で設定したように，観察期間 $T_{obs} = 500$ として，区分期間 $T_{seg} = 500, 333, 250, 200, 167$ (これらは，区分数 $N_{seg} = 1, 2, 3, 4, 5$ に対応) の各条件でステージ推定を行う．なお， $N_{seg} = 1$ は前者のアプローチに相当する．他の実験条件は第 3.2 節の通りである．

4.2 結果と考察

表 1, 2 に実験結果を示す．表 1 の上側は，肝線維化の深刻さの 2 クラス問題で得られた結果であり，区分期間 T_{seg} と対応する区分数 N_{seg} の各々における肝線維化ステージの推定性能を示している． $T_{seg} = 167$ [日] ($N_{seg} = 5$ [個]) の推定性能が最も高いことから，区分化は有効であると考えられる．表 2 の上側は，検査値時系列を区分化しない条件 ($N_{seg} = 1$ [個])，および，区分化する条件の中で最も AM と HM が高い条件 ($N_{seg} = 5$ [個]) の Acc ~ NPV の

表 1 実験 I の結果. 上側は肝線維化の深刻さ, 下側は肝硬変の有無の結果である. 区分期間 T_{seg} と, それに伴う区分数 N_{seg} を変化させて得られた AM と HM を示す. また, 設定した区分期間のうち最も性能が高かった AM, HM は太字で示す.

Classification of F0-F1 / F2-F4			
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	AM[%]	HM[%]
1	500	65.21	62.02
2	333	66.71	65.89
3	250	67.21	65.94
4	200	51.34	47.69
5	167	72.89	72.33

Classification of F0-F3 / F4			
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	AM[%]	HM[%]
1	500	64.65	46.53
2	333	56.82	21.30
3	250	61.15	42.22
4	200	47.73	0.00
5	167	69.48	56.47

表 2 実験 I の Acc, Sens, Spec, PPV, NPV の結果. 上側は肝線維化の深刻さ, 下側は肝硬変の有無の結果である. 区分数 $N_{seg} = 1$ [個] の条件, および, 最も推定性能が高い区分数 N_{seg} [個] の条件における Acc, Sens, Spec, PPV, NPV を示す.

Classification of F0-F1 / F2-F4						
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	Acc[%]	Sens[%]	Spec[%]	PPV[%]	NPV[%]
1	500	68.42	42.86	83.33	60.00	71.43
5	167	73.68	71.43	75.00	62.50	81.82

Classification of F0-F3 / F4						
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	Acc[%]	Sens[%]	Spec[%]	PPV[%]	NPV[%]
1	500	83.16	21.43	93.83	37.50	87.36
5	167	85.26	28.57	95.06	50.00	88.51

値を示している. この結果から, 区分化は多くの基準値を全体的に高める効果があると分かる. 結果全体を見ると, $N_{seg} = 2, 3, 5$ [個] の推定性能は区分化しない条件よりも高く, $N_{seg} = 4$ [個] の推定性能は区分化しない条件よりも低い. ゆえに, 適切な区分期間に設定することが重要であると考えられる.

表 1, 2 の下側は, 肝硬変の有無の 2 クラス問題で得られた結果であり, 上側と同様の形式となっている. $T_{seg} = 167$ [日] ($N_{seg} = 5$ [個]) において推定性能が高く, 基準値も全体的に高いことから, ここでも区分化の有効性が確認された. $N_{seg} = 5$ [個] の推定性能は区分化しない条件よりも高く, $N_{seg} = 2, 3, 4$ [個] の推定性能は区分化しない条件よりも低い. やはり適切な区分期間の設定が重要と言える.

2 つの 2 クラス問題の結果から, ステージ推定に対して区分化は有効であること, 適切な区分期間の設定が重要であることが分かった. また, 今回の実験条件では $T_{seg} = 167$ [日] が適切である可能性が示唆された.

5. 実験 II: ステージ推定に対する区分化の影響の検証 (観察期間 360 日間の場合)

5.1 目的と条件

実験 II の目的は実験 I と同じく, 区分化がステージ推定に及ぼす影響を調べることである. ただし, ステージ推定に使うことができる情報がより少ない状況を想定し, 観察期間を $T_{obs} = 500$ から $T_{obs} = 360$ に変更した. この変更に伴い, 区分期間 $T_{seg} = 360, 240, 180, 144, 120$ (これらは, 区分数 $N_{seg} = 1, 2, 3, 4, 5$ に対応) の条件を用いた. 他の実験条件は第 3.2 節の通りである.

5.2 結果と考察

表 3, 4 に実験結果を示す. 表 3 の上側は, 肝線維化の深刻さの 2 クラス問題で得られた結果であり, 区分期間 T_{seg} と対応する区分数 N_{seg} の各々における肝線維化ステージの推定性能を示している. $T_{seg} = 240$ [日] ($N_{seg} = 2$ [個]) の推定性能が最も高いことから, 区分化は有効であると考えられる. 表 4 の上側は, 検査値時系列を区分化しない条件 ($N_{seg} = 1$ [個]), および, 区分化する条件の中で最も AM と HM が高い条件 ($N_{seg} = 2$ [個]) の Acc ~ NPV の値を示している. この結果から, 区分化は多くの基準値を全体的に高める効果があると分かる. 結果全体を見ると, $N_{seg} = 2, 3$ [個] の推定性能は区分化しない条件よりも高く, $N_{seg} = 4, 5$ [個] の推定性能は区分化しない場合よりも低い. ゆえに, 適切な区分期間に設定することが重要であると考えられる.

表 3, 4 の下側は, 肝硬変の有無の 2 クラス問題で得られた結果であり, 上側と同様の形式となっている. $T_{seg} = 360$ [日] ($N_{seg} = 1$ [個]) の推定性能が最も高く, 360 日の観察期間・肝硬変の有無の 2 クラス問題のもとでは, 観察期間を 1 区間とする方が有効であると示唆された.

以上 2 つの 2 クラス問題の結果から, 次の 3 点に関する知見が得られた. 1 点目は, 区分化により推定性能が高まる条件が多いこと, 2 点目は, 区分化する場合は適切な区分期間の設定が重要であること, 3 点目は, 条件ごとに適切な区分期間が異なることである. これらの知見から, 特徴量抽出システムには区分化機能を付与しておき, 推定性能を最も高めるように区分数・区分期間を自動設定する仕組みが有効であると言える.

実験 I, II の結果を総合すると, ステージ推定に対する区分化の有効性が示されたと言える. やはり検査値時系列は非正常性が高く, 1 つの定常モデルで記述・特徴量抽出するよりも, 区分ごとに局所的な定常モデルをあてはめ, その変遷を特徴量とする方が良いと言える. また, 条件により適切な区分期間は様々であった. 我々は当初, 病状の変遷を表現でき, かつ, 含まれる実測点が疎になり過ぎないような, 一定の適切な区分期間が存在すると想定してい

表 3 実験 II の結果. 表の形式は表 1 と同じである .

Classification of F0-F1 / F2-F4			
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	AM[%]	HM[%]
1	360	60.23	58.69
2	240	65.82	65.31
3	180	60.45	59.19
4	144	56.43	54.11
5	120	60.01	55.97

Classification of F0-F3 / F4			
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	AM[%]	HM[%]
1	360	72.60	67.32
2	240	58.63	35.12
3	180	61.62	50.06
4	144	57.64	41.13
5	120	58.07	38.73

表 4 実験 II における Acc, Sens, Spec, PPV, NPV の結果. 表の形式は表 2 と同じである .

Classification of F0-F1 / F2-F4						
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	Acc[%]	Sens[%]	Spec[%]	PPV[%]	NPV[%]
1	360	62.19	46.81	72.22	52.38	67.53
2	240	66.39	63.83	68.06	56.60	74.24

Classification of F0-F3 / F4						
N_{seg} [個]	T_{seg} [日]	Acc[%]	Sens[%]	Spec[%]	PPV[%]	NPV[%]
1	360	83.19	50.00	89.90	50.00	89.90
-	-	-	-	-	-	-

た . 実際に適切な区分期間は存在するが , それは一定ではなく条件ごとに異なっていた . 条件ごと , あるいは , 検査項目ごとに適切な区分期間を自動設定する仕組みが必要と考えられ , 今後はこの仕組みに注力したい . さらに , 非定常時系列からの特徴量抽出の 2 つのアプローチ (区分化局所定常モデリング , 非区分化非定常モデリング) のどちらが , C 型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定に有効であるかを詳細に比較検討する予定である .

6. おわりに

血液・尿の検査値時系列を用いて C 型慢性肝炎の肝線維化ステージを推定するアプローチには , 観察期間に 1 つの病状を仮定するもの , 区分化して複数の病状の変遷を仮定するものが挙げられる . 後者のアプローチはモデルの表現能力を高めて推定性能を向上させると期待されるが , 区分期間の実測点が少なくなり , 特徴量抽出が困難になる恐れもある . そこで本研究では , 2 つのアプローチを比較する実験を行い , ステージ推定に対する区分化の影響を調べた . 特徴量には , 過去に有効性を確認した平均 , 標準偏差 , LPC ケプストラムの組合せを用いた . 入力には国際会議で公開された肝炎検査履歴データセット , 分類器には最近傍法 , 対象問題には肝線維化の深刻さ , 肝硬変の有無の各 2 クラス問題 , 評価には LOO 交差検定を採用した . その結果 , 多くの条件で区分化による推定性能の向上が見られ ,

その有効性が明らかになった . また , 条件ごとに最適な区分期間が異なり , 区分期間の適切な設定が重要であると分かった . 今後は , 区分期間の自動設定機能の開発 , および , 観察期間に 1 つの病状を仮定するアプローチと複数の病状の変遷を仮定するアプローチの比較を試みる .

参考文献

- [1] McDonald, J. W. D. et al. : Evidence-based Gastroenterology and Hepatology, Third Edition, Wiley-Blackwell (2010).
- [2] Wai C.-T. et al. : A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C, *Hepatology*, vol.38, no.2, pp.518-526 (2003).
- [3] Myers R. P. et al. : Biochemical Markers of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Study, *The Lancet*, vol.357, pp.1069-1075 (2001).
- [4] Fornis X. et al. : Identification of Chronic Hepatitis C Patients without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model, *Hepatology*, vol.36, no.4, pp.986-992 (2002).
- [5] Jiang Z. et al. : Support Vector Machine-Based Feature Selection for Classification of Liver Fibrosis Grade in Chronic Hepatitis C, *Journal of Medical Systems*, no.30, pp.389-394 (2006).
- [6] Castera L. et al. : Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C, *Gastroenterology*, vol.128, no.2, pp.343-350 (2005).
- [7] Lewin M. et al. : Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C, *Hepatology*, vol.46, no.3, pp.6580-665 (2007).
- [8] Lee M. H. et al. : Comparison of Surrogate Serum Markers and Transient Elastography (Fibroscan) for Assessing Cirrhosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis, *Digestive Diseases and Sciences*, vol.55, pp.3552-3560 (2010).
- [9] Stefanescu H. et al. : A New and Simple Algorithm for the Noninvasive Assessment of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients Using Serum Fibrosis Markers and Transient Elastography, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol.20, no.1, pp.57-64 (2010).
- [10] Koizumi Y. et al. : Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Noninvasive Diagnosis by Means of Real-time Tissue Elastography - Establishment of the Method for Measurement, *Radiology*, vol.258, no.2, pp.610-617 (2011).
- [11] Ohsaki M. et al. : Proposal of the Dynamic Features of Clinical Time Series for the Prediction of Liver Fibrosis Stages in Chronic Hepatitis C, *Japan Journal of Medical Informatics* vol.33 no2 pp.79-98 (2013)(in Japanese).
- [12] Yamada Y. et al. : Experimental Evaluation of Time-Series Decision Tree, *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, vol.3430, pp.190-209 (2005).
- [13] Geamsakul W. et al. : Analysis of Hepatitis Dataset by Decision Tree Graph-Based Induction, *Lecture Notes in Computer Science*, vol.3609, pp.5-28 (2007).
- [14] Berka P. and Cremilleux B. : ECML/PKDD Discovery Challenge, <http://lisp.vse.cz/challenge/ecmlpkdd2005/> (2005).