重症 COVID-19 肺炎の病勢悪化の AI 予測モデル構築

背景 重症 COVID-19 の治療経過はさまざまであり，治療経過における病勢悪化を予測する方法はこれまでに存在しない．**目的** 重症 COVID-19 の治療初期のモニタリングデータから , 治療後期の呼吸状態の推移を予測するモデルを構築し，その予測精度を検証する．**方法** 2020 年 01 月から 2021 年 9 月までに名古屋大学医学部附属病院救急・内科系集中治療部（EMICU）に入室した重症 COVID-19 を対象とした後ろ向き観察研究を実施，自己回帰和分移動平均（ARIMA: Autoregressive Integrated Moving Average）モデル l により呼吸状態の推移を予測した．予測する時系列データには PaO_2/FiO_2 を用いた．**結果** 197 名の重症 COVID-19 が本研究に組み入れられた．ARIMA モデルは良好な予測能を示し，人工呼吸器管理開始第 7 日における $PaO_2/FiO_2 < 200$ に対しては感度 62%, 特異度 81%, $PaO_2/FiO_2 < 300$ に対しては感度 92%, 特異度 47% であった．結語 ARIMA モデルにより治療早期のデータにより治療後期の呼吸状態の推移を予測することができた．

春日井大介　赤尾マルワ※　岩見　真吾※※　本多　純太※※※　神宮司成弘※※※※

緒　言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックでは世界中で病院のキャパシティを越える重症 COVID-19 患者が発生し，流行の極期には極めて高い死亡率が報告された [1, 2]．mRNA ワクチンの普及により重症 COVID-19 患者発生数は大幅に減少した [3]．さらに , 重症 COVID-19 に対してステロイドや JAK 阻害剤，IL-6 阻害剤の有効性が示されるようになった [4-6]．一方で，これらの治療や予防法の進歩を経ても，一度重症化した COVID-19 においては各種の抗炎症治療などの治療・集中治療管理を経ても高い死亡率であり，重症 COVID-19 として治療を受けた患者は退院後の生活の質が大幅に低下することが明らかになっている [7]．ウイルスは年月を経て変異を獲得していくため，将来のウイルス性呼吸器感染症のパンデミックに対応できるように治療管理を最適化する方法を開発することは重要である．重症 COVID-19 においてはより長期の人工呼吸管理期間が必要となる患者群が存在し，この患者群では異なるモニタリングデータの推移を示す可能性が確認されている [8]．そこで本研究では，重症 COVID-19 の治療初期のモニタリングデータから治療後期の呼吸状態の推移を予測するモデルを開発することを目的とした．

名古屋大学医学部附属病院　救急科
※名古屋大学大学院
理学研究科理学専攻生命理学領域
※※名古屋大学大学院
理学研究科理学専攻生命理学領域
※※※名古屋大学医学部附属病院　救急科
※※※※名古屋大学医学部附属病院　救急科

目　的

本研究の目的は，重症 COVID-19 の治療初期のモニタリングデータから治療後期の呼吸状態の推移を予測するモデルを構築し，その予測精度を検証することであった．

方　法

2020 年 1 月から 2021 年 9 月までに名古屋大学医学部附属病院救急・内科系集中治療部（EMICU）に入室した重症 COVID-19 を対象とした後ろ向き観察研究を実施した．名古屋大学医学部附属病院では COVID-19 の流行拡大期には EMICU を重症

COVID-19 専用病床へと運用を切り替えるとともに病床数を最大 15 床へと増床させ，名古屋市内を中心に愛知県の重症化した COVID-19 を転院搬送により受け入れた．これらの重症患者の診療データは重症部門システム ACSYS（フィリップス社製）に蓄積された．ACSYS に記録されたモニタリングデータはパラメーターごとに抽出された．本研究は名古屋大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 2021-0182）.

予測モデルの構築

本研究では，人工呼吸が開始された日（Day0）から第 3 日（Day3）までのデータを学習データとして使用し, 第 4 日 (Day4) から第 7 日 (Day7) までのデータを検証データとして分割した．予測する時系列データには呼吸状態の推移と関連する指標である PaO_2/FiO_2 を用いた．まず，時系列データの予測モデルとして自己回帰和分移動平均（ARIMA: Autoregressive Integrated Moving Average）モデルを用いた[9]．次に，本モデルを用いて day7 時点での重症度を予測するために PaO_2/FiO_2 <200，<250，<300 の予測精度を調べた．予測モデルの構築には Python を用いた.

結　果

期間中の 197 名の重症 COVID-19 が本研究に組み入れられた．抽出された PaO_2/FiO_2 の時系列データを Figure1 に示す.

ARIMA による時系列の予測結果

ARIMA による予測結果と実測値を Figure2 に可視化した．本モデルでは実際の呼吸状態の推移予測において良好に適合していると考えられた.

人工呼吸器管理 7 日目時点での予測精度の検証

人工呼吸器管理 7 日目における異なるカットオフにより 2 群に分けられた呼吸状態に対する ARIMA モデルによる予測能を調べたところ , $PaO_2/FiO_2 < 200$ に対しては感度 62%，特異度 81%, $PaO_2/FiO_2 < 250$ に対しては感度 84%, 特異度 50%, $PaO_2/FiO_2 < 300$ に対しては感度 92%, 特異度 47% であった.

考　察

本研究では ARIMA モデルにより重症 COVID-19 の呼吸状態の推移に関する時系列予測が可能であり，人工呼吸器管理 3 日目までのデータを用いて人工呼吸器管理 7 日目時点における呼吸状態の非改善（PaO_2/FiO_2<200）を高い特異度で予測できた．また軽度の呼吸不全を伴うこと（PaO_2/FiO_2<300）の予測感度は良好であった．このことから，呼吸状態の非改善もしくは明確な改善を予測できることが示唆された．人工呼吸管理を要する急性呼吸不全では肺保護換気が選択されることが多い[10]．さらに重篤な呼吸不全に対しては 48 時間以内の筋弛緩管理も実施される[11]．一般的に急性呼吸不全においては 14 日以内に気管切開をすることが慢性期の予後を改善するとされ，近年では 7 日以内のより早期に気管切開を行うことで , 人工呼吸器離脱などのアウトカムの改善が報告されている[12]．本研究により人工呼吸器管理 3 日目の時点で人工呼吸器の離脱可能性を評価することができれ

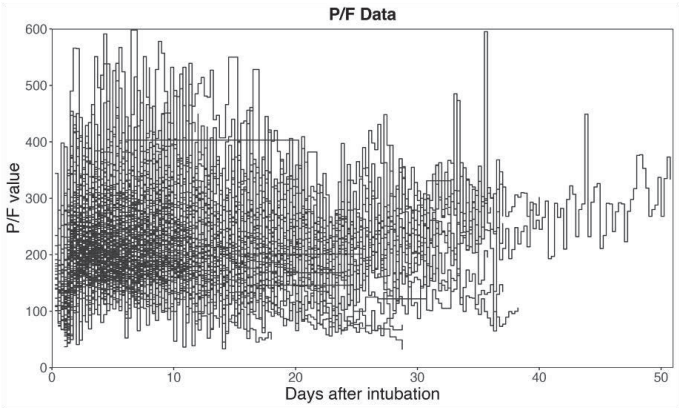

Figure 1　抽出された PaO_2/FiO_2 の時系列データ

Figure 2　ARIMA による予測結果と実測値の可視化

ば，より適切な対象において早期気管切開の検討が可能となると考えられる．ささらに，難治化する可能性が高い集団を挿管早期に判定することができることにより，難治化する表現系を対象とした臨床試験への活用も期待される．

本研究の限界としては，単施設の診療データであり，外部施設への外的妥当性が検証されていないことである．そのため，多施設のデータセットを用いることで本研究結果を検証していく必要がある．さらに本モデルを臨床実装するためには既存の重症部門システム上に組み込む必要がある．また，臨床実装の容易さを考慮してよりシンプルなモデルとの比較優位性を検討する必要があると考えられた．

結　語

重症 COVID-19 のモニタリングデータを用いて，治療早期のデータにより治療後期の呼吸状態の推移を予測することができた．本研究結果の外的妥当性の検証および臨床実装にはさらなる多施設研究が必要である．

謝　辞

本研究は公益財団法人榊原記念財団の 2021 年度第 19 回榊原記念研究助成を受けた．研究の遂行にあたり多大なる支援を賜ったことを深く感謝申し上げる．

文　献

1) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.

2) Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1303-1325.

3) Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385(4):320-329.

4) WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518.

5) RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis [published correction appears in

Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1102]. *Lancet*. 2022;400(10349):359-368.

6) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.

7) Yamamoto H, Tanaka S, Kasugai D, et al. Physical function and mental health trajectories in COVID-19 patients following invasive mechanical ventilation: a prospective observational study. *Sci Rep*. 2023;13(1):14529.

8) Kasugai D, Ozaki M, Nishida K, et al. Usefulness of Respiratory Mechanics and Laboratory Parameter Trends as Markers of Early Treatment Success in Mechanically Ventilated Severe Coronavirus Disease: A Single-Center Pilot Study. *J Clin Med*. 2021;10(11):2513.

9) Cheng Y, Yuan J, Chen Q, Shen F. Prediction of nosocomial infection incidence in the Department of Critical Care Medicine of Guizhou Province with a time series model. *Ann Transl Med*. 2020;8(12):758.

10) Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. Intensive *Care Med*. 2020;46(12):2314-2326.

11) Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727-759.

12) Chorath K, Hoang A, Rajasekaran K, Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. JAMA *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(5):450-459.

DEVELOPPING AN AI PREDICTION MODEL FOR THE WORSENING OF SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

Daisuke KASUGAI, Maruwa AKAO※, Shingo IWAMI※※, Junta HONDA※※※, Naruhiro JINGUSHI※※※※

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Hospital
※ Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University
※※ Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University
※※※ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Hospital
※※※※ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Hospital

Background:

The clinical course of severe COVID-19 varies greatly, and there has been no existing method to predict the worsening of conditions during treatment. Objective: To construct and validate a model that predicts the progression of respiratory status in the later stages of treatment for severe COVID-19 using early monitoring data. Methods: A retrospective observational study was conducted on severe COVID-19 patients admitted to the Emergency and Medical Intensive Care Unit（EMICU）of Nagoya University Hospital from January 2020 to September 2021. The Autoregressive Integrated Moving Average（ARIMA）model was used to predict changes in respiratory status, utilizing the PaO2/FiO2 ratio as time-series data. Results: The study included 197 patients with severe COVID-19. The ARIMA model demonstrated good predictive ability, with a sensitivity of 62% and specificity of 81% for predicting a PaO2/FiO2 ratio <200 on Day 7, and a sensitivity of 92% and specificity of 47% for a ratio <300. Conclusion: The ARIMA model was able to predict the progression of respiratory status in the later stages of treatment for severe COVID-19 using early treatment data.