

令和元年6月3日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16150

研究課題名(和文) 基本的検査からクッシング症候群及び術後副腎不全状態を予測するモデルの構築と適用

研究課題名(英文) Constructing and applying a prediction model of Cushing's syndrome and adrenal insufficiency making use of a set of routine tests data

研究代表者

青木 空真 (AOKI, Sorama)

東北医科薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：40584462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：専門検査をすることなく、様々な場面で測定される血液の基本的検査項目13項目を人工知能によって組み合わせることでコルチゾール過剰の状態(クッシング症候群)か不足の状態(副腎不全)を判定できる予測モデルを構築した。併せて、このモデルを実際に人間ドックなどの施設においてシステムに組み込めるようなソフトウェアを作成し、大規模なデータの入力と予測モデルの更新に対応させ、クラウドツール化も可能なようにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

副腎皮質ホルモンの過剰によって引き起こされるクッシング症候群は簡便なスクリーニング手法が存在せず見逃されやすく、また手術後に実施されるステロイド補充療法においても明確な補充量指標が存在しないことから、患者の所見と主訴に併せて医師が経験的に診療を行っている側面が大きい。本研究では、副腎皮質ホルモンの過不足による全身への影響が血液の基本的検査項目に現れていることに着目し、人工知能の手法を使ってこの影響・検査値変動を定量化することで指標を作成し、疾患の見逃しや治療における医師ごとの個人差を軽減することを可能にした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we constructed an artificial-intelligence-based predictive model that can determine the state of an excess of cortisol (Cushing's syndrome) or the state of cortisol deficiency (adrenal insufficiency) by combining the 13 routine test items of blood without measuring actual serum cortisol. Concurrently, we created software that could actually incorporate this model into a system at a facility such as a medical checkup and made it possible to create a cloud tool by supporting large-scale data input and predictive model updating.

研究分野：医療情報学

キーワード：クッシング症候群 副腎不全 予測モデル 機械学習 人工知能 基本的検査 スクリーニング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

副腎皮質はステロイドホルモンを分泌する内分泌器官であり、グルココルチコイドであるコルチゾール、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、および男性ホルモンであるアンドロゲンが合成・分泌されている。これらのホルモンは糖質代謝やストレス応答、水および塩類の恒常性調節などに欠かせない役割を果たしているため、種々の原因により副腎皮質機能に異常を来たした場合、全身性に様々な症状が発現する。中でも副腎皮質・下垂体などのホルモン産生腫瘍に起因してコルチゾールが過剰となる病態はクッシング症候群と定義されるが、患者はその多様な症状から糖尿病、骨粗鬆症、高血圧、躁鬱などと診断されてしまい、原疾患であるクッシング症候群は重篤化してから発見されるケースがしばしば報告されている。

これらの症状は長期経過すると不可逆に進行する場合もあるため早期発見が重要である一方、コルチゾールは健常人でも日内変動・ストレスによる変動が存在することから、クッシング症候群と診断するためには単に1時点のコルチゾール高値を測定するだけでなく、慢性的に高値であること、産生する腫瘍が存在することを確かめなければならない。このため数日にわたる様々な負荷試験や尿中コルチゾール測定、画像診断を行う必要があり、費用対効果の面から大規模なスクリーニングは難しいのが現状である。

また、診断後はホルモンを過剰に産生している腫瘍の切除が行われるが、切除後は残存している副腎が萎縮しているため、ホルモンの分泌能が回復するまで外部からコルチゾール(ステロイド)の補充を行う必要がある。この際、補充量が過剰であると副腎はいつまでも回復しないため、患者の容態に併せて漸減する必要があり、現在のところ医師はこうした補充量と減量時期について個々の患者の所見や主訴、コルチゾールや副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の測定値を参考にしながら決定している。しかしこのコルチゾール・ACTH値は外部からステロイドの補充を行っているため複雑なフィードバック機構の影響を受けており、副腎の回復状況を正確には表していない。

このため、補充量の決定について最終的に個々の医師の経験に任されており、ある患者は1年間で順調に補充量を漸減して副腎機能が回復した一方、ある患者は数年が経過しても補充量を漸減できず、副腎が萎縮したままであるといった事例も存在している。本件に関連しては日本内分泌学会も臨床重要課題と位置づけて指針の草案が作成されているものの、クッシング症候群術後補充療法における減量の目安については現在でも「客観的な指標は存在しない」旨が明記されたままである[副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針(第一案). <http://square.umin.ac.jp/endocrine/hottopics/20140311sinryousisin.pdf>, 2014]。

### 2. 研究の目的

こうした背景を踏まえ、本研究では血中コルチゾールの過不足が血液の基本的検査項目に積算的な影響を及ぼしていることに着目し、これらの項目の複数組み合わせを統計科学的手法(パターン認識手法や重回帰分析など)により解析することで体内におけるコルチゾールの過不足を予測するモデルを構築、クッシング症候群の安価なスクリーニングと術後の最適な補充量提示への応用を目指した。

### 3. 研究の方法

予測・数理モデルの構築・改良と評価にあたって、クッシング症候群患者群 32 名、副腎不全患者群 18 名、健常対照群 49 名の基本的検査 25 項目 (ALP,  $\gamma$ -GTP, AST, ALT, LDH, BUN, SCr, UA, TG, TC, HDL-C, LDL-C, RBC, Hg, Ht, PLT, 好中球数, 好酸球数, 好塩基球数, リンパ球数, 単球数, Na, K, Cl, Ca) を用い、パターン認識手法と統計学的手法を併用しながら解析を実施した。

### 4. 研究成果

3 種類のパターン認識手法(自己組織化マップ、サポートベクトルマシン、ベイズ正則型ニューラルネットワーク)により、基本的検査 13 項目 (血清ナトリウム[Na]、血清クロール[Cl]、血清カリウム[K]、 $\gamma$ -GTP、乳酸脱水素酵素[LDH]、赤血球[RBC]、ヘモグロビン[Hg]、ヘマトクリット[HCT]、HDL コレステロール[HDL-C]、好中球数[Neut#]、好酸球数[Eosi#]、リンパ球数[Lymp#]、単球数[Mono#])の組み合わせを用いると最も高精度にコルチゾール過剰の状態(クッシング症候群)と不足の状態(副腎不全状態)を予測するモデルが構築できることが分かった。そこでこれらのモデルを統合し、実際に人間ドックなどの施設においても適用することができるよう簡易的なスクリーニングインターフェイスについて作成、システムへの組み込みを容易にするため種々の工夫を加えた。当初のインターフェイスでは入力データ 1 例ごとに前処理、演算、結果の出力を行っていたうえ、多数例をまとめてファイルから読み込んで演算を行う場合には不要である GUI 部分に関する処理も挟んでいたために、大規模なスクリーニングで用いるには時間が掛かりすぎる問題点があったが、これらを全て改善して効率的に処理するアルゴリズムを実装したことによって、スクリーニングにかかる計算時間を最大で 80%程度削減することができた。さらにこのインターフェイスでは、予測モデルに用いる項目数(次元数)増加にも対応したので、以後時系列予測モデルの実装等によって入力変数が増えたとしても柔軟に対応可能なものとなった。これらの改良により、計算速度の改善のみならず搭載する予測モデル

自体の拡張性も確保することでデータの追加、およびそれに伴う予測モデルの更新にも対応可能となったことから、より大規模なシステムへの実装と現実的なものになったと考えられる。

こうして作成した予測モデルの精度を評価するため、学習データ群について Leave-One-Out 法に基づいて計算したところ、健常群とクッシング症候群患者については感度 84%、特異度 98% となり、高精度であった。ただし、学習データにはあくまで健常者しか含まれていないため、現実的にスクリーニングを実施する際に問題となる種々の背景疾患を抱えた受診者群において特異度がどの程度変動するのかを確認するため、過去の病院内科外来受診者 2,664 名の基本的検査データ（なお、レセプト病名から調査したところ、この受診者中にクッシング症候群の患者は存在しなかった）を入力することで、クッシング症候群以外の背景疾患を持つ患者がどの程度偽陽性と判定されるのかを推定する実験を行った。その結果、前述の感度 84%、特異度 98% を示すポイントを予測率閾値として定めた場合、閾値以上を示した外来受診者は全体の 10% 程度（302 名）であった。この外来受診者予測結果と、モデルの学習に用いたデータにおける Leave-One-Out 予測結果を併せて ROC 曲線を描画したところでは曲線化面積が 0.950 と極めて高い精度が得られた。ただし、この結果は健常対照群において得られていた特異度から比べると精度が 1 割程度落ちており、様々な背景疾患を持つ患者については 10% 程度の偽陽性が生じることとなることが確認された。クッシング症候群の罹患率は低く、新規発症は年に 100 例程度と推定されていることから、このまま大規模なスクリーニングを実施すると陽性的中率について許容され得るかは議論の余地があり、さらなる特異度の向上策については課題が残った。

なお、本研究は実用化を念頭に置いていたため、実用段階における実装までは学会発表を控えておき、実装と同時に公表、状況に応じて特許を申請する予定でいたところ、実装段階における新たな課題の発生等によって実用可能なモデルに仕上げるまで若干遅延したため、現在論文を準備中であり、今後投稿・発表する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

東北医科薬科大学医学部と薬学部の研究交流をはかるため開催された、第 7 回医薬研究交流会 (2018 年) において、AI を医療に応用する例として本研究の成果を紹介・報告した。

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：佐藤 憲一

ローマ字氏名：(SATO, Kennichi)

研究協力者氏名：川上 準子

ローマ字氏名：(KAWAKAMI, Junko)

研究協力者氏名：星 憲司

ローマ字氏名：(HOSHI, Kenji)

研究協力者氏名：工藤 正孝

ローマ字氏名：(KUDO, Masataka)

研究協力者氏名：佐藤 文俊

ローマ字氏名：(SATO, Fumitoshi)

研究協力者氏名：伊藤 貞嘉

ローマ字氏名：(ITO, Sadayoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。