

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590811

研究課題名(和文) 健診での基本的検査データから甲状腺機能異常を診断する手法の開発とその臨床応用

研究課題名(英文) Development of the new method to assist diagnosing thyroid dysfunction adopting a combination of routine test data that was already measured during health-checkup, and its clinical application

研究代表者

佐藤 憲一 (SATO, Kenichi)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30158935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、甲状腺機能異常症患者(PTD)を、甲状腺ホルモンを測定することなく、健診において測定済の6つの基本的検査「中毒症ではアルカリホスファターゼ(ALP)、血清クレアチニン(S-Cr)、総コレステロール(TC)心拍数(HR)の4項目、低下症ではS-Cr、TCに乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)と赤血球(RBC)の4項目」データを使用して見つける新しいコストの少ない方法を開発した。JR仙台病院と東北公済病院の人間ドック受診者を対象としたスクリーニングにより40名余におよぶ新規PTDを発見して治療に導くことができたことからこの方法の臨床的有用性が確立できた。

研究成果の概要(英文)：We developed a new simple, low-cost method for detecting patients with overt thyroid dysfunction (PTD) using the combination of six routine tests already measured without measuring thyroid hormone. The existing procedure comprised 6 routine tests (alkaline phosphatase (ALP), serum creatinine (S-Cr), total cholesterol (TC), heart rate (HR), lactate dehydrogenase (LDH) and red blood cell (RBC)). Correcting for the effect of dosing in examinees taking cholesterol-lowering agents and extending to treat time series variation in routine tests succeeded in decreasing both false negatives and false positives. We performed this screening for many participants attending health-checkup at Ningen Docks in JR Sendai Hospital and Tohoku Kousai Hospital, and found more than 30 PTDs, none of them was suspected of thyroid dysfunction by a medical examination. More than 10,000 PTDs will be discovered annually if such screening is performed at all Ningen Docks in Japan.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学健康科学

キーワード：甲状腺機能異常 スクリーニング 基本的検査 パターン認識手法 健康診断

1. 研究開始当初の背景

甲状腺機能異常症患者 (PTD) はしばしば見逃されており、この背景として、PTD は緩徐に進行するため、患者は自覚しにくいとかある程度我慢できるという事がある。また、症状が重い場合には多様な臨床症状を示すため誤診されやすく、誤った治療がなされていることもよくあり、その場合、患者の苦痛は大きく、仕事や日常の生活にも悪い影響が出やすくなる。甲状腺ホルモン検査を行えばほぼ確定診断が可能であるが、費用も高価で検査施設も限られるため、PTD が疑わしいと思われない限り専門検査は実施されない。

一方、甲状腺学会の診断ガイドラインに“バセドウ病患者では基本的検査のアルカリホスファターゼ (ALP) 上昇、総コレステロール (T-Cho) 低下、また、低下症患者ではクレアチンキナーゼ (CK) 上昇、T-Cho 上昇を示すことが多い”という記載があり甲状腺専門医なら経験的にその事実を把握していた。

そこで甲状腺専門医の吉田克己と情報処理の専門家の佐藤憲一が相談して、健康診断や病院初診時に行われる基本的検査データの中で PTD により変化する複数の検査項目データセットから PTD が疑えるのではないかと予想し、パターン認識手法を用いてバセドウ病患者 (亢進症の 9 割) のスクリーニング可能性の検討を開始した。パターン認識手法による PTD の予測と医師による確定診断の比較から、亢進症患者では ALP 上昇と T-Cho 低下に加えて、血清クレアチニン (S-Cr) 低下を加えた 3 項目データの変動をセットで捉えることが重要で、これらの値をコンピュータに入力するだけで、高い精度で亢進症患者を選び出せることが明らかになった。その後、バセドウ病発症のマーカーであるホルモン (free T4) とこれらの基本的検査の 3 項目セットの間に 70% 以上の強い重相関があることも明らかに出来たことから、身近な基本的検査に注目することの重要性を広く認識してもらえる基盤が整ったと考えられた。

甲状腺機能低下症の患者についても、同様の基本的検査項目セットを用いたスクリーニングの検討を行った結果、4 項目セット ~ S-Cr, 乳酸脱水素酵素 (LDH), 赤血球数 (RBC), T-Cho ~ による身近なスクリーニングの可能性を明らかにしつつあった。2008 年 7 月より開始した JR 仙台病院人間ドック受診者を対象としたスクリーニングの実証テストでは 2010 年 7 月までの 2 年間に、新規 7 名の PTD を発見して治療に繋げることができていた。その 7 名が PTD である可能性を臨床所見から人間ドック担当医が疑うことは困難であった。

2. 研究の目的

本研究は、患者 QOL の向上や医療費削減が望まれている中で、予防医学を目標として、健康診断や病院初診時に行われるコレステロールをはじめとする複数の基本的検査デ

ータに注目し、データマイニング能力の高いパターン認識手法を複数併用して計算結果の信頼性を高め、内分泌疾患に詳しくない一般の検診担当医や内科医でも、余分な医療費をかけずに甲状腺機能異常症を容易に診断できるシステムを世界で始めて開発しようとするものである。本研究により、見逃されやすい甲状腺機能異常症の早期発見が可能になれば、患者の病悩期間を短くすることができる。また、より早期の軽症の時から治療を開始できるため治療も容易になると考えられる。本研究の具体的な目標として、

(1) 甲状腺機能異常患者のサンプル数を増やし、スクリーニングの安定性と精度の向上を図る。(2) 亢進症の 10% を占める破壊性甲状腺炎、とバセドウ病の基本的検査セットによる鑑別を検討する。(3) 4 項目セットによる低下症のスクリーニングを軽度患者でも精度向上可能な拡張を目指す。(4) 検査値の時系列変化を加味したスクリーニングへの発展。(5) 実用化に向けて、新たな健診施設でのスクリーニング実施。(6) ホルモン検査と複数の基本的検査項目セットの強い重相関を臨床応用の指標として活用する。(7) 抗甲状腺薬の服薬指導にスクリーニングで有用な SOM マップを応用してコンプライアンスの向上を目指す、等があげられる。

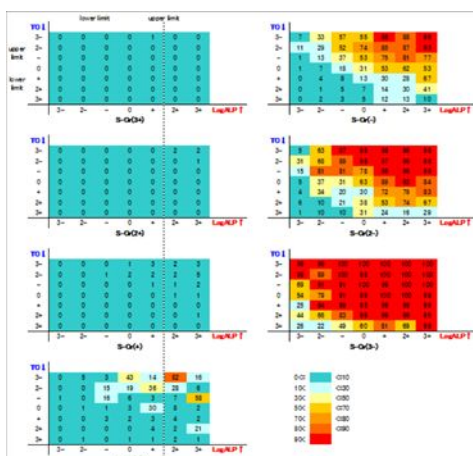
3. 研究の方法

(1) 対象サンプルとして、東北大学病院と JR 仙台病院、の患者データと JR 仙台人間ドックと東北公済病院人間ドックの受診者の測定済み基本的検査データを、倫理委員会の承認の下で、二次的に使用する。本スクリーニング法により PTD が疑われた受診者で保存血液 (受診後 10 日間) が残っている場合については科研費を使用して甲状腺ホルモン検査を実施することで、スクリーニングの成否の調査も行うこととする。サンプルデータは個人名を隠蔽し、番号のみにより識別して取り扱う。

(2) 主な解析手法としては Kohonen による SOM 型と Mackey, Neal によるベイズ正則型の 2 つの代表的なニューラルネットワーク、さらに Vapnik によるサポートベクトルマシン (SVM) を、いずれも計算サーバに実装して使用する。3 種類の異なるアルゴリズムに基づくこれらの優れたパターン認識手法を併用して数値計算を行うので、その安定性や信頼性は極めて高い。取り扱うサンプルデータ量も多く、数値計算によるデータ解析を円滑に遂行するために、計算サーバの充実を図る。一度、計算サーバでの数値計算により最適な結合荷重、(SOM と BRNN) やカーネルパラメータ (SVM) を決定しておいて、それらを PC に移植して、診断支援ソフトという形で医療現場での手軽な利用を可能にする。

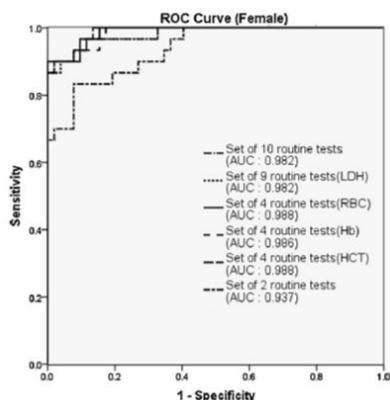
4. 研究成果

甲状腺機能異常を亢進症では受診者の ALP, S-Cre, T-Cho, 心拍数 の4項目、



<基本的検査値の組み合わせと PTD 予測率>

また低下症では LDH, S-Cre, T-Cho, RBC の身近な検査の4項目の変動を組み合わせ定量的に捉えることで、近似的には甲状腺ホルモンの代用となる身近な指標(マーカー)が得られることを世界で初めて確立しました。



<低下症患者予測の ROC 曲線>

JR 仙台病院と東北公済病院の人間ドック受診者を対象に実施している PTD のスクリーニングでは、これまでに延べ40名近くの新規の患者さんを発見して、治療につなげることができました。同時に、スクリーニング法の改良に向けたフィードバック情報も多く得られました。具体的には、

(1)亢進症で ALP, S-Cr, TC の3項目を用いるこれまでの方法への改良点として、心拍数データも揃っている患者ならそれを加えた4項目セットの方が精度の向上が見られた。

(2)低下症では LDH, S-Cr, TC と RBC の4項目セットを用いるが、人間ドック受診者のほぼ1割で脂質異常症の治療を受けていることから、TCへの服薬(主にスタチン薬)補正を考慮すると予測精度が向上して偽陰性回避

傾向が見られた。

(3)検査値の時系列変化を加味したスクリーニングへ拡張した所、グラフや SOM マップを用いた解析により、本手法での発見患者と偽陽性者での時系列変化にみられる特徴の相違をビジュアルに把握してスクリーニング精度向上につなげる得る事が判明した。今後、時系列変化を加味した新たな予測モデルを作成してより精度の高いスクリーニング手法へ発展させていく。

(4)人間ドックでのスクリーニングに伴う情報を Access データベース化したので解析が容易になり、多くの有益な知見を得た。疑い予測率の度数分布を用いたスクリーニング精度と閾値の検討なども大きく進展すると共に、手法を改良するヒントなども得やすくなった。そこで、精度向上に向けたスクリーニングツールの改良も行った。JR 仙台病院人間ドックと公済病院人間ドックでのスクリーニングに見られる施設間の違いなども定量的に比較しやすくなった。スクリーニングの結果に関連する大量のデータを集積した Access データベースは、検査値データから計算で求められる諸量も求め補足する(例えば、eGFR を計算して低下症疑いの受診者の何%に腎症者が含まれるかを検討)ことで、スクリーニングの詳細解析も進んだ。

(5)甲状腺機能異常症患者のサンプル数は、上記記載の病院に加えて、みやぎ県南中核病院、仙台甲状腺クリニックのご協力も得て着実に増加しており、スクリーニングの安定性と精度の向上に向けて、予測モデル改良に向けた今後の大きな発展が期待できる。

(6)亢進症の10%を占める破壊性甲状腺炎(無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎)とバセドウ病の鑑別を検討した結果、6~8項目セット(ALP・S-Cr・UA・TC・RBC・Hb・Ht・PLT)を用いれば3者の鑑別が高精度で行える可能性が示唆された。この鑑別手法は、人間ドックでのスクリーニングにより発見された亢進症患者や分担者中川が集めたアミオダロン服用などによる薬剤性甲状腺中毒症患者のスクリーニングや鑑別への応用可能性も示唆された。

この結果は、臨床的には応用の必然性は弱いですが、複数の基本的検査セットに注目する新しいアプローチの汎用性を示唆する点で重要である。

(7)ホルモン検査と複数の基本的検査項目セットの強い重相関(重相関係数 0.7)が明らかになった。これは将来的に簡便な PTD スクリーニングの指標として臨床応用できる可能性が高い。

(8)PTD は男性より女性に多くみられる疾患

であることから、男性患者サンプルが女性より集めにくい。我々は男性の検査データをスケール変換して女性化するという新しい方法を考案し、男性テストサンプルを女性用に開発したツールで精度高く解析できることを見出した。これは実用上非常に有用である。

(9) これまでの2つの人間ドックでのスクリーニング結果から、我々の新しい手法の臨床的有用性が確認できたが、この結果から全国の人間ドック施設において700万人以上の受診者を対象にこのスクリーニングが実施されるなら年間1万人規模での新規の甲状腺機能異常者の発見が可能と推測できる。本スクリーニングは測定済基本的検査セットデータにより全受診者の1%以下のPTD疑い者にフィルターをかけホルモン検査を行える可能性を開くということも言える。

これらの成果は、人間ドック・甲状腺・医療情報・薬学などの学会や、研究会において発表しており、人間ドック学会や医療情報学会から論文投稿のお誘いを頂いたのはじめ、患者QOL向上に大きな貢献ができる研究として、全国の多くの健診施設でのスクリーニング実用化が期待されるようになりました。また、数編の論文掲載により公表も行ないました。

これまでの研究の発展の状況を踏まえると、研究の更なる進展とそれを反映させてスクリーニングツールを改良することと並行して、今後は全国の健診施設やクリニックでのスクリーニング実用化を図ることが患者QOL向上という究極の目標に向けて重要である。健診施設・クリニックからの要望があれば予測ツールを提供しますのですぐに活用して頂けます。並行して、病院情報・検査のシステムへの組み込みによる活用も期待されます。病院情報システムの業者さんや、検査会社の方々のさらなる協力も得てそうなることを願っています。

(10) この予測システムは患者QOL向上、医療費削減、に大きな貢献ができますので、世界に先駆けたClinical Decision Support System (CDSS)の典型例となることが期待できます。

(11) 甲状腺機能異常症の見逃し・誤診は病院でもある程度起きているので、我々のスクリーニングは病院を訪れた人を対象としても行うことが必要である。本手法のさらなる精度向上を図るために、継続研究として、今後は、病院での詳細なスクリーニング研究他も計画しています。

(12) 身近な複数の検査を用いて疾患を予測する新しい方法は、これまでの研究により、亢進症の鑑別に加えて、クッシング症候群患者の早期発見やステロイド補充療法の支援

にも応用できることが明らかとなりました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

青木空真、佐藤研、星憲司、川上準子、佐藤憲一、齋藤芳彦、森弘毅、吉田克己、複数の基本的検査を組み合わせる甲状腺機能異常を発見する診断支援ツール - 人間ドックにおけるスクリーニングの実際 -、日本人間ドック学会誌、査読有、26巻、2011、pp.9-16

DOI:10.11320/ningendock.26.9

Aoki S, Hoshi K, Kawakami J, Sato K, Sato W, Satoh K, Mori K, Sugawara A, Nakagawa Y, Yoshida K, Assisting the diagnosis of overt hypothyroidism with pattern recognition methods, making use of a set of routine tests, and their multiple correlation with total T4, Biomed Pharmacother, 査読有、Vol.66, 2012, pp.195-205

DOI:10.1016/j.biopha.2011.11.018

青木空真、佐藤憲一、星憲司、川上準子、鈴木祥子、森弘毅、佐藤研、中川吉則、志村浩己、齋藤芳彦、吉田克己、複数の基本的検査を組み合わせる甲状腺機能異常を発見する診断支援ツールの改良 - 心拍数と服薬補正を加えた予測モデルおよび時系列変化解析の有用性 -、日本人間ドック学会誌、査読有、27巻、2012、pp.87-96

DOI:10.11320/ningendock.27.87

佐藤憲一、青木空真、森弘毅、鈴木祥子、渡邊美冬、青山美佳、星憲司、川上準子、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、顕性甲状腺機能異常症を複数の基本的検査セットから予測する診断支援システムの開発と人間ドックにおけるスクリーニングの実際、医療情報学、32(Suppl.), 2012、pp.972-975

青木空真、工藤正孝、佐藤文俊、奥山末菜、須能一美、星憲司、川上準子、齋藤芳彦、吉田克己、伊藤貞嘉、佐藤憲一、血液の基本的検査項目を用いたクッシング症候群の診断支援システム - パターン認識手法による予測モデルの構築と評価、医療情報学、32(Suppl.), 2012、pp.616-618

〔学会発表〕(計17件)

吉田政樹、青木空真、中川吉則、森弘毅、星憲司、川上準子、吉田克己、佐藤憲一、基本的検査8項目セットによるパセドウ病と破壊性甲状腺炎の鑑別 - U 検定とパターン認識手法を用いた評価、第50回日本薬学会東北支部大会、2011年10月、仙台
青木空真、星憲司、川上準子、佐藤憲一、佐藤研、齋藤芳彦、中川吉則、森弘毅、吉田克己、血液の基本的検査を用いた甲状腺

機能異常症の診断支援 ~ 心拍数を追加した亢進症予測モデルと検査値時系列変化の把握、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月、大阪
青木空眞、鈴木祥子、佐藤憲一、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、血液の基本的検査を用いた顕性甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 検査 5 項目と心拍数から行うスクリーニング、第 28 回甲状腺病態生理研究会、2012 年 1 月、東京
青木空眞、鈴木祥子、佐藤憲一、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、血液の基本的検査 5 項目と心拍数を用いた顕性甲状腺機能異常症の診断支援 - 服薬影響の補正および適切なスクリーニング閾値について、第 24 回東北甲状腺談話会、2012 年 3 月、盛岡
青山美佳、青木空眞、星憲司、川上準子、佐藤憲一、佐藤研、齋藤芳彦、中川吉則、森弘毅、吉田克己、複数の基本的検査項目セットを用いた甲状腺機能亢進症のスクリーニング ~ 適切な心拍数補正と男性予測率精度向上への検討、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月、青森
渡辺美冬、青木空眞、中川吉則、森弘毅、星憲司、川上準子、吉田克己、佐藤憲一、複数の基本的検査項目セットによるバセドウ病と破壊性甲状腺炎の鑑別 ~ 検査項目のさらなる検討および薬剤性甲状腺中毒症把握への応用、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月、青森
佐藤憲一、青木空眞、森弘毅、鈴木祥子、渡辺美冬、青山美佳、星憲司、川上準子、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、顕性甲状腺機能異常症を複数の基本的検査セットから予測する診断支援システムの開発と人間ドックにおけるスクリーニングの実際、第 32 回医療情報学連合大会、2012 年 11 月、新潟
吉田克己、青木空眞、柳原麻美、星憲司、川上準子、佐藤憲一、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、飛田渉、基本的検査データから甲状腺機能異常症を診断する手法の開発とその臨床応用、第 25 回日本内分泌学会東北地方会、2012 年 11 月、秋田
青木空眞、青山美佳、鈴木祥子、星憲司、川上準子、佐藤憲一、佐藤研、齋藤芳彦、中川吉則、森弘毅、吉田克己、複数の基本的検査項目セットによる甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 脂質異常症治療薬服薬状況および心拍数補正による予測精度向上の検討、第 55 回日本甲状腺学会学術総会、2012 年 11 月、福岡
青木空眞、柳原麻美、佐藤憲一、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、基本的検査の複数組み合わせを用いた甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 東北公済病院人間ドックにおけるスクリーニングの結果、第 29 回甲状腺病

態生理研究会、2013 年 02 月、東京
青木空眞、鈴木祥子、佐藤憲一、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、吉田克己、血液の基本的検査 5 項目と心拍数を用いた顕性甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 服薬影響の補正および適切なスクリーニング閾値について、第 25 回東北甲状腺談話会、2013 年 3 月、仙台
青木空眞、鈴木祥子、柳原麻美、星憲司、川上準子、佐藤憲一、佐藤研、齋藤芳彦、中川吉則、森弘毅、吉田克己、病院初診時や健診時の基本的検査を複数組み合わせで予測する甲状腺機能異常症 ~ 人間ドック施設におけるスクリーニング結果のデータベース構築と活用、第 133 回日本薬学会年会、2013 年 3 月、横浜
吉田克己、青木空眞、柳原麻美、佐藤匠、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、齋藤芳彦、飛田渉、佐藤憲一、一般検査データによる甲状腺機能異常症のスクリーニング 人間ドックでの検討(第 2 報)、第 86 回日本内分泌学会、2013 年 4 月、仙台
青木空眞、柳原麻美、佐藤憲一、星憲司、川上準子、森弘毅、中川吉則、佐藤研、飛田渉、吉田克己、パターン認識手法による基本的検査を用いた甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 東北公済病院人間ドックにおけるスクリーニングの結果、第 54 回日本人間ドック学会、2013 年 8 月、浜松
柳原麻美、西坂苑、齋藤みなみ、青木空眞、星憲司、川上準子、佐藤憲一、森弘毅、中川吉則、飛田渉、吉田克己、基本的検査データ複数組み合わせによる甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 東北公済病院人間ドックにおけるスクリーニング結果データベース構築と時系列解析への応用、第 52 回日本薬学会東北支部大会、2013 年 10 月、仙台
青木空眞、柳原麻美、西坂苑、齋藤みなみ、星憲司、川上準子、佐藤憲一、齋藤芳彦、中川吉則、森弘毅、佐藤研、飛田渉、吉田克己、複数の基本的検査項目セットによる甲状腺機能異常症の診断支援 ~ 東北公済病院におけるスクリーニング結果と検査値時系列解析の試み、第 56 回日本甲状腺学会、2013 年 11 月、和歌山
佐藤憲一、複数の基本的検査を組み合わせで甲状腺機能異常を発見する診断支援と統計科学、第 14 回宮城甲状腺講演会、2013 年 7 月、仙台(招待講演)

〔その他〕

東北薬科大学医薬情報科学教室ホームページ

<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/laboratory/iyakujo/kyousitu.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 憲一 (SATO, Kenichi)
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30158935

(2)研究分担者

佐藤 研 (SATO, Ken)
東北大学・医学(系)研究科・非常勤講師
研究者番号：00215782

中川 吉則 (NAKAGAWA, Yoshinori)
東北大学・医学(系)研究科・非常勤講師
研究者番号：20400351

川上 準子 (KAWAKAMI, Jyunko)
東北薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：40438560

星 憲司 (HOSHI, Kenji)
東北薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：20405913

青木 空真 (AOKI, Sorama)
東北薬科大学・薬学部・助手
研究者番号：40584462