

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25730179

研究課題名(和文) 副腎皮質機能不全において適切なステロイド補充量を提案する数理モデルの構築

研究課題名(英文) Construct a mathematical model for optimizing the glucocorticoid replacement in patients with adrenocortical insufficiency

研究代表者

青木 空真 (AOKI, Sorama)

東北薬科大学・薬学部・助手

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)：パターン認識手法の一つである自己組織化マップを用いて、血液の基本的検査13項目(グルタミルトランスペプチターゼ[ $\gamma$ -GTP]、乳酸脱水素酵素[LDH]、血清ナトリウム[Na]、血清カリウム[K]、血清塩素[Cl]、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#]、赤血球数[RBC]、ヘモグロビン[Hg]、ヘマトクリット[HCT])の組み合わせにより体内ステロイド量の過不足を予測できるモデルを構築した。さらに本モデルを応用し、ステロイド量に応じた各検査値への影響を連立微分方程式によって数理モデル化した。

研究成果の概要(英文)：Using the self-organizing map which is one of the pattern recognition methods, we successfully constructed the model that can predict the lack of and the excess of the internal glucocorticoids, making use of a set of 13 routine tests ( $\gamma$ -glutamyl trans peptitase [ $\gamma$ -GTP], lactate dehydrogenase [LDH], serum sodium [Na], serum potassium [K], serum chlorine [Cl], high density lipoprotein cholesterol [HDL-C], neutrophil count [Neut#], eosinophil count [Eosi#], lymphocyte counts [Lymp#], monocyte count [Mono#], red blood cell count [RBC], hemoglobin [Hg], hematocrit [HCT]). Furthermore, we quantitatively represented the effects of the internal glucocorticoids against the each of the routine tests by a simultaneous differential equation.

研究分野：医療情報学

キーワード：ステロイド補充療法 データマイニング クッシング症候群 副腎不全 基本的検査 ステロイド パターン認識 インフォマティクス

## 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おり、種々の原因により副腎皮質機能が低下した場合、外部からこれらのホルモンを補うために合成ステロイドを補充しなければならない。

このとき、副腎組織の破壊による原発性副腎皮質機能低下症（アジソン病）の場合は終生ステロイド補充が必要となるが、クッシング症候群（副腎腫瘍や下垂体腫瘍によって副腎皮質機能が亢進し、過剰にグルココルチコイドが分泌される）の手術後に発生する一時的な副腎皮質機能低下の場合は、委縮した副腎皮質が正常に戻るまで投与量を漸減しながら補充療法を行えばよい。

ところが、コルチゾールは健常者において日内変動が存在し、さらに生活習慣やストレス負荷など補充に際して考慮すべき個人差が多様であることから、画一的な補充量の設定は難しい。実際、2006年に日本ステロイドホルモン学会が補充療法に関するアンケート調査を行ったところでは、患者の状態を臨床所見や主訴などから定性的に判断することで補充量が決定されている現状が明らかとなっている[本杉 裕一郎, 柴田 洋考, ホルモンと臨床 2009;57:889-896]。

さらに、ステロイドの補充は不足すると致命的な急性副腎不全（副腎クリーゼ）を来す恐れがあることから、医師はどちらかと言えば量を多く処方する傾向があり、補充過多によるステロイドの副作用（医原性クッシング症候群）も問題となっている。特にこの問題はクッシング症候群の術後に行われる補充療法において顕著であり、ある患者は1年間で順調に補充量を漸減して副腎皮質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、副腎皮質が委縮したままであるといった事例も存在する。

そこで本研究では、血中のステロイド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た。

## 2. 研究の目的

前述のように、ステロイド補充療法には現在明確な指標が存在せず、医師は患者の主訴や臨床所見（肥満傾向、浮腫、骨粗鬆症など）に頼らなければならない、失敗例も多いのが現状である。本研究はこの際の主訴や臨床所見よりも、基本的検査に大きな影響が表れている可能性が高いことに着目して、これらの項目を複数組み合わせることで指標となる定量的な値を新たに作成、その変動から補充量

の提案を行う数理モデルの構築を目的とした。クッシング症候群（コルチゾール過剰）の予測に際しては、基本的検査8項目（ $\gamma$ -GTP, LDH, Na, K, 好中球数(Neut#), リンパ球数(Lymp#), 好酸球数(Eosi#), 単球数(Mono#)）を使用することで高精度に予測可能であり、術後補充療法の経過も補充量過剰については追跡・予測が行える可能性が高いことをこれまでの研究より明らかにしてきた。この結果を踏まえて、本研究ではクッシング症候群術後の補充療法に的を絞り、以下の内容について検討を行った。

- (1) 副腎皮質機能低下症(コルチゾール不足)の予測に必要な基本的検査項目の探索。
- (2) パターン認識手法を用いて、副腎皮質機能亢進症と低下症を一度に分類可能な予測モデルを構築する。
- (3) 構築した予測モデルを用いて、クッシング症候群術後の補充療法が順調に進んだ症例、補充期間が長期にわたって遷延した症例、補充量不足により急性副腎不全を起こしかけた症例の時系列解析を行い、補充量と予測結果の関係性を見出す。
- (4) 見出した関係性を数式表現により定式化し、クッシング症候群術後の補充療法において適切な補充量を提案可能な数理モデルを構築する。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまで我々が携わってきたクッシング症候群のスクリーニング研究において既に収集されている東北大学病院を受診した女性クッシング症候群患者 32 名と副腎皮質機能低下症患者 18 名、およびボランティア健常者 49 名の基本的検査データ 25 項目（ALP,  $\gamma$ -GTP, AST, ALT, LDH, BUN, S-Cr, UA, TG, TC, HDL-C, LDL-C, RBC, Hg, Ht, PLT, Neut#, Eosi#, 好塩基球数(Baso#), Lymp#, Mono#, Na, K, Cl, Ca）を解析に用いた。

これらのデータにおける検査値の変動パターンを、パターン認識手法の一つである自己組織化マップ(SOM)を用いて解析し、モデルの構築および評価を行った。また、数理モデルの構築にあたっては、クッシング症候群術後患者の時系列データおよび治療状況の詳細を東北大学病院より収集し、時系列解析を行った。

## 4. 研究成果

まず、健常対照群 49 名と副腎皮質機能低下症患者群 18 名で測定されていた前述の検査 25 項目の中から、副腎皮質機能低下で特異的に変動する項目を探索したところ、LDH, Cl, HDL-C, Mono#, RBC, Hg, HCT の 7 項目

セットを用いると精度が高く予測可能なモデルが構築できることがわかった。そこで、この副腎皮質機能低下を予測できるモデルと、従来の研究で明らかにしてきたクッシング症候群を予測可能なモデルを併せることで、最終的に 13 項目 (γ-GTP, LDH, HDL-C, RBC, Hg, Ht, Neut#, Eosi#, Lymp#, Mono#, Na, K, Cl) を組み合わせにより副腎皮質機能低下 (ステロイド不足) とクッシング症候群 (ステロイド過剰) を同時に予測できるモデルを構築することが可能であった (図 1)。

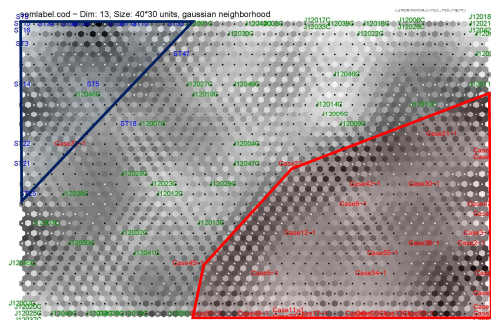


図 1. クッシング症候群患者 32 名 (ラベル色:赤) と副腎皮質機能低下症患者 18 名 (ラベル色:青) およびボランティア健康者 49 名 (ラベル色:緑) の検査 13 項目を用いて描いた自己組織化マップ

本モデルに対して、補充療法実施中の患者 16 名 (表 1) における測定値を過去に遡り時系列に予測させ、各時点においてステロイドが過剰と判定 (赤い領域に配置) されるか、不足と判定 (青い領域に配置) されるか計算し、計算結果と当時のステロイド補充量 (各種ステロイドを 1 日あたりのコートリル®量に換算)、および受診時臨床所見、入院情報などを照らし合わせ、合理性を検討するとともに、早期離脱例における特徴を確認した。なお、対象とした 16 症例のうち 5 例 (症例 1, 3, 4, 5, 16) は補充療法の期間が遷延しており、他の 11 例は比較的早期 (約 2 年以内) に終了していた。各症例について、予測モデルへ時系列に検査値を入力、患者状態を予測させたところ、それぞれその予測結果は補充量や当時の

表 1. 解析対象とした補充療法実施患者 16 症例

症例番号	性別	詳細	ステロイド補充開始日	ステロイド補充期間(日)
1	女性	左副腎摘出	2009/6/20	1616
2	女性	右副腎摘出、右腎部分切除	2009/2/28	884
3	女性	左副腎摘出	2009/3/21	継続/追跡不可
4	女性	右副腎摘出	2008/3/20	継続/追跡不可
5	女性	左副腎摘出	2007/7/7	継続/追跡不可
6	女性	右副腎全摘出、左副腎部分切除	2007/5/12	392
7	女性	右副腎部分切除、左副腎部分切除	2007/4/28	523
8	女性	左副腎部分切除	2006/9/16	540
9	女性	右副腎摘出	2006/5/24	857
10	女性	左副腎摘出	2005/11/30	182
11	女性	左副腎摘出	2006/1/14	653
12	女性	左副腎摘出	2013/7/31	363
13	女性	右副腎摘出	2012/10/4	446
14	女性	左副腎摘出	2012/5/16	422
15	女性	左副腎摘出	2012/1/28	541
16	女性	左副腎摘出	2013/6/8	継続/追跡不可

臨床背景と一致する傾向が確認された。さらに特徴的な変動パターンとして、離脱が早期に終了した例 (離脱成功例) では、各症例とも時系列に副腎皮質機能低下症の領域とクッシング症候群の領域を往復する動きが観察され、一方で補充が遷延した症例では長期間の副腎不全領域、クッシング症候群領域の滞留が確認された。離脱成功例におけるこの変動パターンは早期離脱 11 例中 7 例に確認されたが、これは離脱を目指す補充療法において ACTH 分泌による残存副腎刺激を促すため、補充量が僅かに不足となる状態を経る必要があることによるものと考えられた。

そこで、内因性ステロイドと外因性ステロイド (補充量) による検査値への影響を表現できるような連立微分方程式 (図 2) を立て、早期離脱成功例における時系列変動パターンを再現可能なように各係数を調整したうえで症例検査値の再現計算を行い、自己組織化マップの予測モデルを用いて実測値と計算値の差を比較・検証した。

$$\frac{ds}{dt} = -\gamma_0 \times (s - s_0) + \delta_1 \times u_{\text{opt}} + \delta_2 \times s_{\text{ex}} \quad (1)$$

$$\frac{dx_i}{dt} = -\gamma_i \times (x_i - x_{0i}) + \alpha_{1i} \times p_i (s - s_0) - \beta_{1i} \times q_i (s - s_0) \quad (2)$$

$$\vdots$$

$$\frac{dx_{13}}{dt} = -\gamma_{13} \times (x_{13} - x_{013}) + \alpha_{113} \times p_{13} (s - s_0) - \beta_{113} \times q_{13} (s - s_0) \quad (14)$$

$x_1 = \text{Log}(\gamma\text{-GTP})$   
 $x_2 = \text{Log}(\text{LDH})$   
 $x_3 = \text{Na}$   
 $x_4 = \text{K}$   
 $x_5 = \text{Neut\#}$   
 $x_6 = \text{Eosi\#}$   
 $x_7 = \text{Lymp\#}$   
 $x_8 = \text{Mono\#}$   
 $x_9 = \text{Cl}$   
 $x_{10} = \text{HDL-C}$   
 $x_{11} = \text{RBC}$   
 $x_{12} = \text{Hg}$   
 $x_{13} = \text{Ht}$

図 2. 連立微分方程式を用いた数理モデル  
式(1)はコルチゾールの変動を、式(2)-(14)は各検査値の変動を表現している。副腎の自己回復項と内因性・外因性コルチゾールによる影響の各々に係数を定めた。

再現計算にあたっては、比較的早期に離脱し、かつ特徴的な変動が確認された 7 例の中から典型的な動きを示していた症例番号 15 について数理モデルによる計算を試みたところ、方程式の係数を調整すればステロイド投与量と手術日の検査値を与えるだけでステロイド補充期間における配置 (検査値推移) をほぼ再現した結果が得られた。このことから、本数理モデルは術後ステロイド補充療法における補充量の客観的指標を提示できる可能性が高く、早期離脱を目指す投与設計の変更も提案できる可能性が示唆された。

ただし、他の症例についても同様の検討を試みると、それぞれ個々の症例に合わせて係数を調整すればある程度の再現性は得られたものの、統一的なパラメータを設定して 1 つのモデルで各症例を正しく予測することは現状の数理モデルでは困難であった。この問題を解決するためには、それぞれの項目毎に係数を設定する他に、例えば副腎摘出術実施直前・直後の残存副腎径などの個人毎に異なる状態を表す新たな項目を導入するか、あるいはパターン認識手法などにより非線形性を強めたモデリングを行えば改善する見

込みが高いと考えられたため、今後さらなるモデルの改善に取り組む予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計6件)

工藤 正孝, 青木 空眞, 佐藤 文俊, 辰巳 侑那, 高橋 亜津紗, 星 憲司, 川上 準子, 齋藤 芳彦, 吉田 克己, 伊藤 貞嘉, 佐藤 憲一

血液の基本的検査データからクッシング症候群を予測する診断支援システム～術後のステロイド補充と副腎皮質機能低下症の解析

第86回日本内分泌学会学術総会, 2013年4月, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

高橋 亜津紗, 辰巳 侑那, 青木 空眞, 工藤 正孝, 佐藤 文俊, 星 憲司, 川上 準子, 齋藤 芳彦, 吉田 克己, 伊藤 貞嘉, 佐藤 憲一

血液の基本的検査データ複数組み合わせによるクッシング症候群術後ステロイド補充療法最適化を目指した副腎皮質機能低下症解析

第52回日本薬学会東北支部大会, 2013年10月, 東北大学(宮城県仙台市)

青木 空眞, 工藤 正孝, 佐藤 文俊, 辰巳 侑那, 高橋 亜津紗, 星 憲司, 川上 準子, 齋藤 芳彦, 吉田 克己, 伊藤 貞嘉, 佐藤 憲一

血液の基本的検査データセットからクッシング症候群術後ステロイド補充療法における適切な補充量を導出するモデル構築の試み～パターン認識手法によるモデルを用いた術後患者データの時系列解析

第87回日本内分泌学会学術総会, 2014年4月, 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

Kenichi Sato, Masataka Kudo, Fumitoshi Satoh, Sorama Aoki, Ryo Morimoto, Yoshitsugu Iwakura, Yoshikiyo Ono, Ken Matsuda, Akira Sugawara, Katsumi Yoshida, and Sadayoshi Ito

Analyzing data of steroid replacement therapy after surgery for Cushing's syndrome by using the pattern recognition methods and mathematical modelling to assist appropriate steroid supplement

The 2014 International Conference on Brain Informatics and Health, Aug, 2014, Warsaw, Poland

齋藤 みなみ, 千田 葉月, 青木 空眞, 工藤 正孝, 佐藤 文俊, 星 憲司, 川上 準子, 齋藤 芳彦, 吉田 克己, 伊藤 貞

嘉, 佐藤 憲一

クッシング症候群術後ステロイド補充療法における補充量指標確立の試み～基本的検査13項目を用いた自己組織化マップ(SOM)モデルによる術後患者複数症例の時系列解析～

第53回日本薬学会東北支部大会, 2014年10月, いわき明星大学(福島県いわき市)

青木 空眞, 工藤 正孝, 佐藤 文俊, 齋藤 みなみ, 千田 葉月, 星 憲司, 川上 準子, 齋藤 芳彦, 吉田 克己, 伊藤 貞嘉, 佐藤 憲一

血液の基本的検査データセットからクッシング症候群術後ステロイド補充療法における適切な補充量を導出するモデルの構築～術後患者16例の時系列解析と短期離脱例における特徴抽出の試み

第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年4月, ホテルニューオータニ東京(東京都千代田区)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

青木 空眞 (AOKI, Sorama)

東北薬科大学・薬学部・助手

研究者番号: 40584462