

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09253

研究課題名（和文）自動血球計数装置スキャッタグラムを用いた免疫応答パターンダイナミクスの解明

研究課題名（英文）Elucidation of immune response pattern dynamics using automated hematology analyzer scattergram data.

研究代表者

片岡 浩巳（Kataoka, Hiromi）

川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：80398049

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、フローサイト法によるCBC検査のスキャッタグラムデータを中心に、その他の臨床検査値から観察できる免疫応答のパターンダイナミクスを解明することを目的とする。発症や治療の各イベントに対する時系列的な検査値パターンの変化をもとに、診断や予後予測が可能な知識データベースの作成と研究者の利用環境の整備を行った。

本研究により、スキャッタグラムデータのパターンから感染症の診断や予後予測、効率的な治療効果の判定、投薬後の検査値の時系列応答、さらにはCOVID-19などのパンデミックを予測するための集団免疫獲得状況の把握など、さまざまな応用が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、様々な視点で検索可能なデータベース基盤の構築を行った。これにより、検査診断特性データベースを用いた網羅的解析、薬剤投与に関連する検査値の変動のダイナミクスの可視化、集団免疫の獲得パターンのダイナミクスの可視化が可能となった。特に、膨大なCBCデータからは、免疫応答のパターンダイナミクスを解明することができた。さらに、COVID-19のようなパンデミックにおいては、罹患していない人の検査データから集団免疫獲得の状況を把握することができる可能性が示唆された。これにより、疾患の早期発見や医療費の節約、そして、予防医学の観点から社会貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）： This study aims to elucidate the dynamic patterns of immune response observed in flow cytometry data and other laboratory values. By analyzing the chronological changes in laboratory value patterns during the course of pathogenesis and treatment, we have developed a comprehensive knowledge database that can facilitate accurate diagnoses, prognostic predictions, and provide a research platform for scientists.

Our research has led to diverse applications, including the diagnosis and prognosis prediction of infectious diseases based on scattergram data patterns, identification of effective treatment strategies, analysis of time-series responses of laboratory values following medication, and even comprehension of population-wide immune acquisition to forecast pandemics like COVID-19. Overall, our findings have contributed to a better understanding of the immune system dynamics and have the potential to significantly impact various areas of healthcare and epidemiological research.

研究分野：医療情報学

キーワード：CBC フローサイトメトリ スキャッタグラム データベース 免疫応答 集団免疫

1. 研究開始当初の背景

CBC 検査は、臨床検査の中では最も頻繁に実施され、血液疾患や感染症などの診断には欠かせない検査である。近年では、フローサイトメトリの原理を用いた自動血球計数装置が普及しており、短時間で安価に検査できる利点がある。さらに、これらの自動血球計数装置から得られるスキャッタグラムデータのデータは、1 検体あたり数十万個もの計測生データで構成されており、膨大なデータを入手することができる。これらのデータを活用すると、細胞の幼若度等のさまざまな情報を得ることができる。しかし、実際の臨床ではこれらのスキャッタグラムデータは膨大すぎて直接利用されることはなく、代わりにリンパ球や好中球などの白血球分画の細胞数や比率として使用されている。

スキャッタグラムの解析には、計測生データの収集が必要であるが、データ容量が膨大であることから、自動分析装置内で自動消去されていく仕組みとなっており、一般的な病院ではこれらの情報を長期的に収集することが困難であった。

報告者らの先行研究では、これらの計測生データをデータベースに収録し、早期胃癌の検出や MRSA 感染症における抗生剤の早期効果判定に時系列のパターン変化を捉えることで、投薬後 12 時間以内に判定が可能であることを発見している。

2. 研究の目的

本研究では、感染症の発症や治療における時系列的なスキャッタグラムパターンの変化を分析し、診断や予後予測に活用するための知識データベースの構築と研究者の利用環境の整備を目指す。さらに、生成された知識データベースを要因別に分類・結合することで、CBC 検査から得られるスキャッタグラムから観察できる免疫応答のパターンダイナミクスを包括的に解明することを目的とする。

CBC 検査から得られるスキャッタグラムパターンは、末梢血液中の免疫応答を反映しており、診断や予後予測に幅広く活用できることが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、自動血球計数装置から、スキャッタグラムデータを含むデータを定期的に収集し、病院情報システムならびに検査情報システム上の病歴、薬歴、検査歴と結合を行った後、データ解析に適した設計を行ったデータウェアハウスを作成し、仮名化したデータベースを作成した。データ収集期間は 2016 年 9 月 1 日から現在に至る約 9 万 5 千件を対象とした。(川崎医科大学・同附属病院倫理委員会 承認番号：3576-02、埼玉医科大学総合医療センター倫理審査委員会 承認番号 2021-092)

スキャッタグラムデータは、FCS: Flow Cytometry Standard 形式で出力されるが、パターン解析の効率化を図るため、側方蛍光、側方散乱光、前方散乱光の各計測チャンネルを 2 次元スキャッタグラムに展開し、さらに、32 × 32 の合計 1024 項目 × 次元のデータに次元を圧縮したインデックスデータをデータベースに格納した。さらに、分画データの重心座標や重心座標からの分散幅等の粒度パターンの特徴量も利用できるようにした。

研究の視点としては、(1) 網羅的解析による検査診断特性データベースを用いたネットワーク解析、(2) 薬剤投薬イベントに対する検査値変動のダイナミクス可視化、そして、(3) 集団免疫獲得のパターンダイナミクス可視化の 3 点を柱とした。

(1) 網羅的解析による検査診断特性データベースを用いたネットワーク解析

全病名と全検査項目、スキャッタグラムのインデックスデータに対する全組み合わせで、検査診断特性を計算し、その結果を検査診断特性データベースとして格納した。陽性群は、目的の病名が付けられた日の 3 日前(感染症関連解析では目的に応じて可変可)までの直近前回値を用い、陰性群は、目的の病名以外が付けられた患者の病名について、無作為 1 万件をサンプリングしたデータを準備した(図 1)。

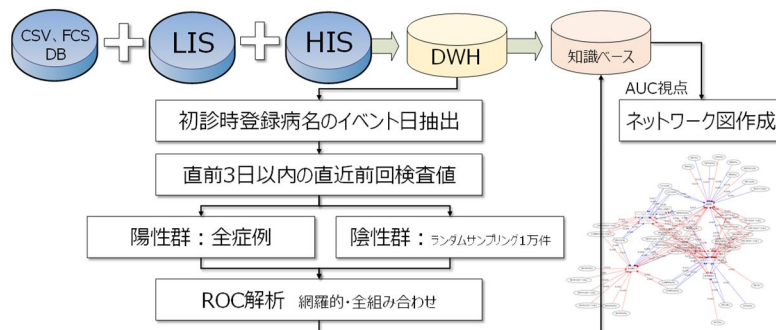


図 1、初診時の網羅的検査診断特性導出手順

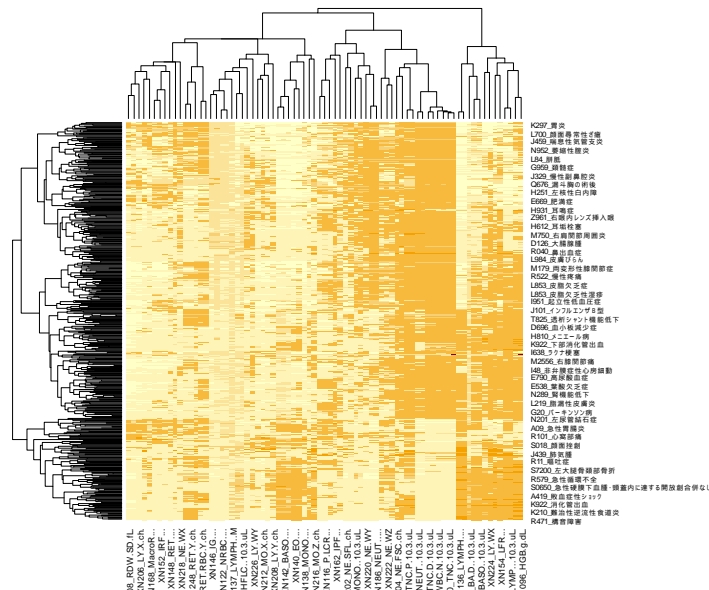


図 3、CBC 特徴データによる AUC パターンの類似性



図 4、検査診断特性の AUC パターンの違い (拡大図)

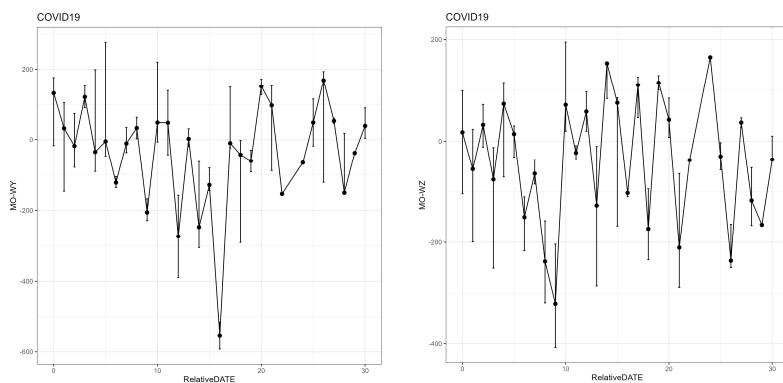


図 5、COVID-19 罹患後の検査値変動

(2) 各種イベントに対する検査値変動のダイナミクスの可視化

各種イベントに対する検査値変動のダイナミクスを可視化した事例の中で大きな変化が見られた事例として、COVID-19 の重症化した患者群の CBC スキャットグラムの変化に関する解析結果を図 5 に示す。図 5 左は単球の側方蛍光に対する分布幅 (MO-WY)、図 5 右は単球の前方散乱光に対する分布幅 (MO-WZ) である。罹患時をゼロ日として、30 日分のゼロ日目からの変化量の分布図を示す。

(3) 集団免疫獲得のパターンダイナミクスの可視化

図 6 は、健診群におけるリンパ球と単球の長期的精度を可視化した図である。外れ値の除外も行わず、単に月単位の箱ひげ図として作図している。中央値の変動は安定しており、集団としての動きもほとんど観察することができない。健診群のデータを入手できない施設では患者群で

見なければならぬため、患者群から±30パーセントから外れた群を除外した群を用いて作図した事例が、図7右の図である。患者群60%除外群で評価すると、計測の安定性を全データの分布から検証することができることがわかった。そこで、患者群60%除外群を対象として、CBCのスカッタグラムデータを含む全検査項目について、長期的な集団の変動を観察することとした。

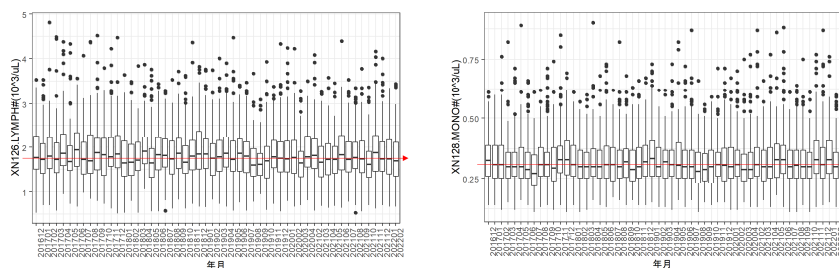


図6、健診群における長期的精度の可視化
(左：LYMP 数・リンパ球数、右：MONO 数・単球数) 変化が見られない
長期的精度が保たれている

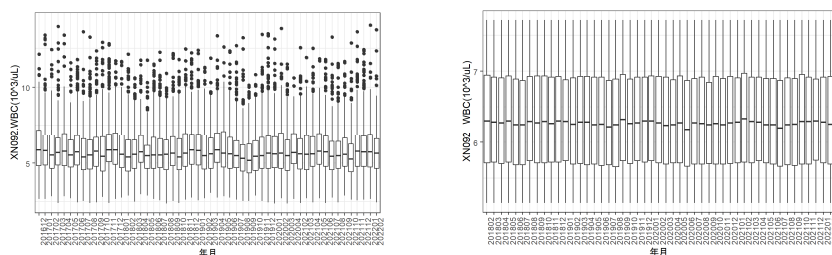


図7、健診群除外無し（左図）と患者群60%除外分布（右図）の比較

図8は、スカッタグラムの中にあるリンパ球のクラスターの位置を示している。縦軸は、X軸方向（側方散乱光）の重心位置（LY-X）で、横軸は年月である。LY-Xは、パンデミックが発生する直前に低下する傾向があった。また、ワクチン接種のイベントに同期して上昇する傾向があった。すなわち、ワクチン接種後、抗体価が低下して、集団の免疫が低下してくる時期には集団としてのLY-Xが低下（細胞サイズが小さくなるが細胞数としては変化がない）する傾向が認められた。

図9は、健診群におけるCOVID-19のワクチン接種前後のスカッタグラムの変化を見た図である。ワクチン接種前群と考えられる2018年のDIFFチャンネルスカッタグラムデータから、ワクチン接種後群の2021年のデータに対して個人別の差分を計算し、それらの平均を集約した図である。赤が増えた領域で、青が減った領域として表現している。ワクチンを接種後は、全体的に側方蛍光（SFL）が増加する傾向があり、白血球内のDNA、RNA量が増加したパターンを示す傾向があった。この変化はワクチンによる白血球細胞の特徴の変化であると考えられる。

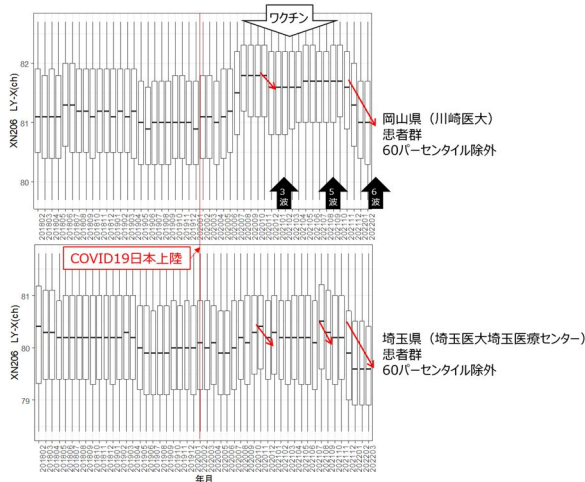


図8、患者群60%除外群の分布変化

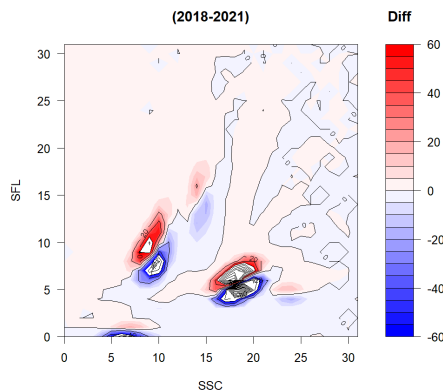


図9、健診群におけるDIFFチャンネル差分パターン

ワクチン接種による集団免疫獲得状態を示す

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 片岡 浩巳	4. 巻 64(5)
2. 論文標題 医療ビッグデータの活用 医療ビッグデータ解析法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 592-599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片岡浩巳	4. 巻 64(5)
2. 論文標題 医療ビッグデータの活用 医療ビッグデータ解析法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 592-599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片岡 浩巳	4. 巻 161
2. 論文標題 自動血球計数装置のスキャタグラムを用いたデータ解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床病理レビュー	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片岡浩巳	4. 巻 65(8)
2. 論文標題 臨床検査分野におけるビッグデータの活用法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床病理	6. 最初と最後の頁 897-907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama Y, Horino T, Kataoka H, Matsumoto T, Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y, Okuhara Y.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Incidence of acute kidney injury among patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective database analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 43-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hatakeyama Y, Horino T, Nagata K, Kataoka H, Matsumoto T, Terada Y, Okuhara Y.	4. 巻 22(2)
2. 論文標題 Evaluation of the accuracy of estimated baseline serum creatinine for acute kidney injury diagnosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 405-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 臨床検査データを用いた診断支援の試みとその課題
3. 学会等名 令和2年度大学病院情報マネジメント部門連絡会議 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 臨床検査の数値情報を対象とした機械学習適用の課題
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 機械学習の活用による検査サービス向上を目指したアプローチ
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 自動血球計数装置がもつビッグデータからの新知見発掘
3. 学会等名 第53回日本医療検査科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡 浩巳
2. 発表標題 磨かれた医療情報データベース構築の重要性と利用のノウハウ
3. 学会等名 四国医療情報技師会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 臨床研究における臨床検査データ標準化の必要性
3. 学会等名 第37回医療情報学連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 チュートリアル：SS-MIX2初級編、慢性腎臓病臨床効果データベースの構築におけるSS-MIX2の活用
3. 学会等名 第37回医療情報学連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑原篤憲, 片岡浩巳, 柏原直樹, 岡田美保子
2. 発表標題 電子カルテ情報を活用した多施設臨床効果データベースの構築と課題
3. 学会等名 第37回医療情報学連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡浩巳
2. 発表標題 医療情報データベースからの知識発見までの過程と課題
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡浩巳, 増田亜希子, 川上肇, 下坂浩則, 常名政弘, 横田慎一郎, 矢富裕
2. 発表標題 自動血球計数装置XNを対象としたデータマイニング研究 統合データベースの構築
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中原貴子, 末盛晋一郎, 辻岡貴之, 片岡浩巳, 柴倉美砂子, 通山薫
2. 発表標題 蛍光顕微鏡を用いた巨核球中DNA量の解析
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳梗塞の発症の予測方法、赤血球造血因子製剤の治療効果の判定方法、及び慢性腎臓病の病期判定方法	発明者 片岡浩巳、増田亜希子、川上肇、下坂浩則、矢富裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、190676	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	通山 薫 (Tohyama Kaoru) (80227561)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	
研究分担者	三上 史哲 (Mikami Fumiaki) (80550392)	川崎医療福祉大学・医療福祉マネジメント学部・講師 (35309)	
研究分担者	松村 敬久 (Matsumura Yoshihisa) (10274391)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	久原 太助 (Hisahara Taisuke) (80457407)	高知大学・医学部附属病院・臨床検査技師 (16401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------