

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870488

研究課題名(和文) 粒子型フィルタを用いた糖尿病に対する長期間病態変動予測モデルの構築

研究課題名(英文) Prediction model for diabetes patients based on particle filter

研究代表者

畠山 豊 (Hatakeyama, Yutaka)

高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・准教授

研究者番号：00376956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：耐糖能負荷試験の血糖値に対して対応するインスリン値の変動分布領域を、既存の数理モデルを用いて、推定する手法の構築を行った。高知大学医学部附属病院のデータに対し適用した結果、その推定分布域に実際の値が含まれていることが確認できた。その結果から推定結果が十分妥当だと示せた。実際のその推定結果から、健常群、耐糖能異常群、糖尿病群の3群において、その分布の形が異なっていることが確認できた。これらの分布特徴から将来の血糖値の変動パターンの推定可能性を示せた。

研究成果の概要(英文)：An estimation process of the distribution of insulin variability for glucose values in Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) was constructed with the previous mathematical model. The experiment result for the data in Kochi Medical School hospital showed that the estimated insulin distribution includes the true insulin values. From these results, the estimation process calculates the appropriate insulin values. Moreover, the estimated insulin distributions were different for normal patients, Impaired Glucose Tolerance patients, and diabetes patients, respectively. Therefore, the feature of the distribution show the possibility of glucose value prediction in long term.

研究分野：医療情報学

キーワード：医療情報学

### 1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病の患者数が急速に増加しており、このような生活習慣病の対策が社会的に要請されている。また、糖尿病発症後に、腎疾患、心疾患、脳梗塞などの重篤な疾患を発症する傾向があるため、糖尿病発症前に生活習慣の改善などの早期介入が行われることが望ましい。

糖尿病発症直後では食事もしくは運動療法が行われるが、患者の意思に強く依存するため、患者への意識付けを適切に行う必要がある。そこで、各患者の糖代謝能力もしくは血糖値における今後の変動についての予測結果を提示し、患者のモチベーションを維持する方法が有効となる。また、今後の変動予測が可能となれば、予防だけでなく診察時における治療方針の説明やアドバイスにも有効である。

既に糖尿病患者を対象として、血糖値及びインスリンによる変化モデルは提案されている。この血糖値の変動を扱う従来モデルの目的は秒単位、時間単位の変動モデルで ICU などにおける治療のためである。そのため、病院情報システムに蓄積されているブドウ糖負荷試験(OGTT)結果によって、インスリン分泌能を推定、モデル適用が可能となる。OGTT に関しては数千件のデータが存在するため、モデル構築は可能であるが、必ずしも頻繁に行われる検査項目ではない。理由の一つとしては、患者に負荷をかける検査であり、糖尿病の初期の患者であってもリスクの高い検査であるためである。そのため、患者に負荷をかけずにインスリン分泌能を推定する方法が必要となる。

### 2. 研究の目的

本研究では OGTT データから取得された血糖値データのみからインスリン値の変動を予測することを目的とする。

各患者の糖代謝能力を評価するために、OGTT データや経静脈的ブドウ糖負荷試験(IVGTT)データを対象とした数理モデルが既に提案されている。この先行研究で示された数理モデルを用いて、インスリン値の推定を行う手法を構築する。この数理モデルでは血糖値及びインスリン値について既知データとして用い、インスリン感受性などに対応するモデルパラメータの同定を行っている。そのため、血糖値のみでは各時刻におけるインスリン値やパラメータを解析的に解くことは困難である。そこで、本研究では事前に多数用意したモデルパラメータを生成し、血糖値の当てはまりの良さを評価する。その評価が高いモデルパラメータ群におけるインスリン値を推定値として扱う。パラメータ数が多いため事前に用意するパラメータ群数が組み合わせ爆発を起こすため、他の患者データの血糖値及びインスリン値の変動から計算したモデルパラメータに対しノイズを加えたデータに対し当てはまりの良さを評価

する。実際に計測したインスリン値の推定したインスリン値との比較によって、構築手法の有効性を確認する。

### 3. 研究の方法

高知大学医学部附属病院にて OGTT を実施し、0分から120分まで30分ごとに血糖値及びインスリン値を測定し、OGTT 実施前後1週間以内に HDL 値を測定した患者群を本研究で用いる対象データとする。本研究で構築する予測手法の入力データとして血糖値を用い、インスリン値を評価用データとして用いる。

本研究では、先行研究の数理モデルにおける8つのモデルパラメータを可変パラメータとして扱う。モデルには体重のパラメータも用いられているが、全患者の体重データは得られていないため、固定値(75kg)として扱う。つまり、8つのモデルパラメータと初期インスリン値を事前に与え、各時刻の血糖値及びインスリン値を取得する。事前に与えるパラメータの組み合わせを大量に用意しないと、実際の血糖値と近似した値を計算するモデルパラメータが得られない。しかし、パラメータ数が8個と多いため、組み合わせ爆発により計算量の点から全組み合わせの計算が困難になる。

そこで、本研究では「対象患者に類似した糖代謝能力の患者は存在する」と仮定する。つまり、他の患者データに基づいて設定したモデルパラメータによっても、ある程度インスリン値変動の予測を推定することが可能として処理を行う。

対象患者を健常群(初期血糖値<110 mg/dL、2時間後血糖値<140 mg/dL)、耐糖能異常群(110 初期血糖値<126 mg/dL、140 2時間後血糖値<200 mg/dL)、及び糖尿病群(126 mg/dL 初期血糖値、200 mg/dL 2時間後血糖値)の3群に分類する。この分類毎に初期パラメータを決定する。生成したパラメータ群の評価は、パラメータに基づいて生成した血糖値と実際に測定した血糖値との類似性に基づいて定義する。

健常群 114 人、耐糖能異常群 26 人、糖尿病群 29 人に対して、4回初期パラメータを変更させた滑降シンプレックス法でパラメータの同定を行う。重み付二乗誤差は血糖値(mg/dL)及びインスリン( $\mu$  IU/ml)に対し計算する。重み付二乗誤差が最少となったモデルパラメータを各患者のパラメータとして扱う。

モデルで説明できない極端な変動を起こす患者データ、つまり、極端に糖代謝能力が悪い患者データを対象データから外す。そのため、重み付二乗誤差が1000以上のデータ、インスリン初期値 200(pM)以上、もしくはインスリン値での各時間におけるモデルにおいて生成した最大値 2000(pM)以上となったデータは対象データから除外する。

最終的に、健常群 93 人、耐糖能異常群 24 人、糖尿病群 24 人のデータを対象データと

して扱う。他の患者データのモデルパラメータを用いるため、5件のデータを除いたクロスバリデーションを行い、各対象患者のインスリン値の推定を行う。

#### 4. 研究成果

各患者群における血糖値、インスリン値の推定結果を図1及び2に示す。A, B, Cがそれぞれ健常群、耐糖能異常群、糖尿病群の結果となる。

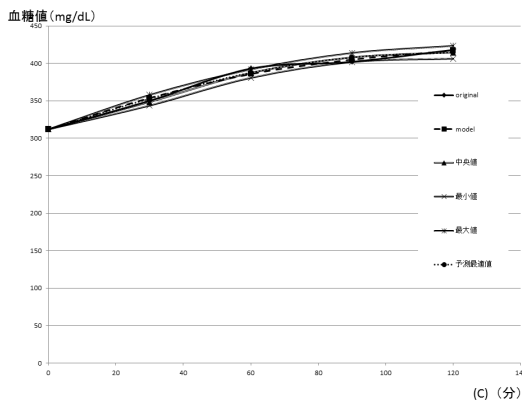
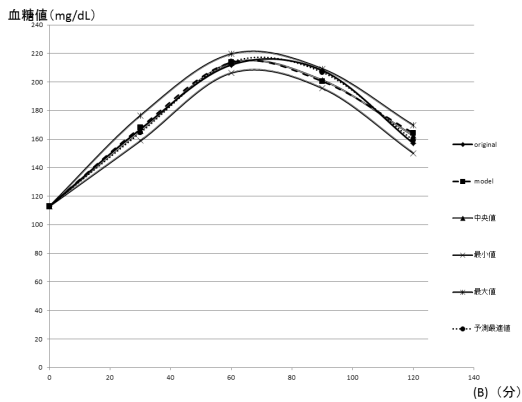
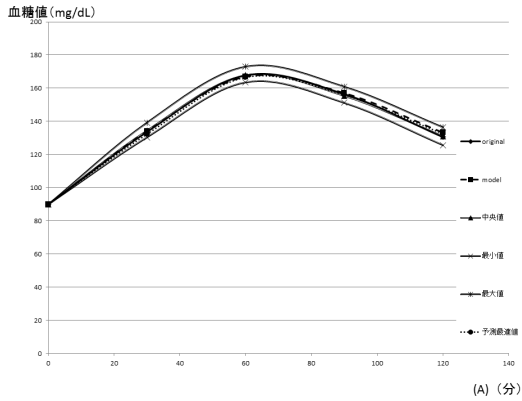


図1 血糖値推定結果

A: 健常群 B: 耐糖能異常群 C: 糖尿病群

141人のデータに対して、インスリンのモデル値と実測値の二乗誤差(モデル誤差値)と、予測最適値と実測値の二乗誤差(予測誤差値)との関係を図3に示す。

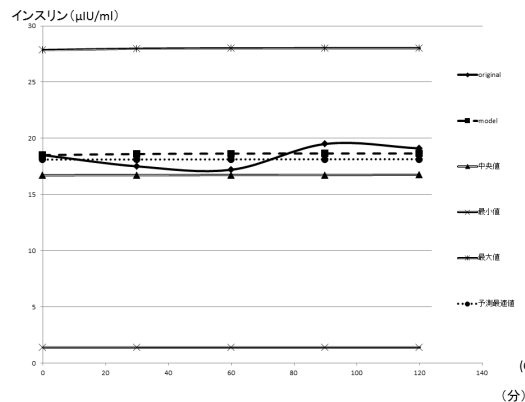
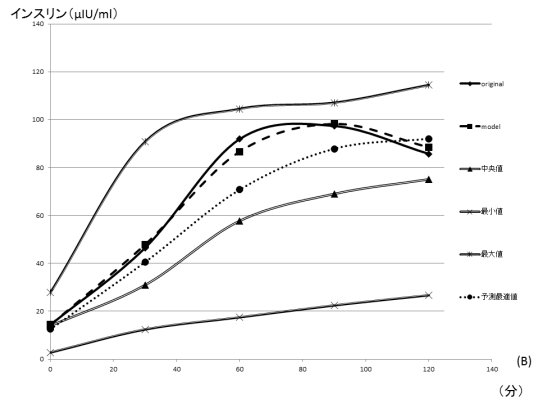
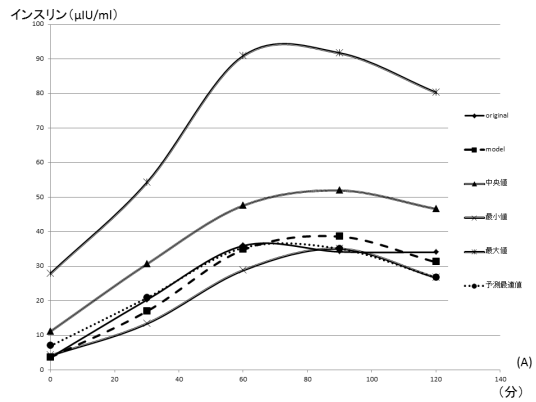


図2 インスリン値推定結果

A: 健常群 B: 耐糖能異常群 C: 糖尿病群

モデル誤差値、推定誤差値の中央値は、それぞれ 166.1、723.0 (IQR: 510.8-56.3, 1287.6-272.5) であり、ピアソンの相関係数は 0.54 となった。

選択された血糖値推定結果は実際の血糖値とほぼ同じ結果であることを示している。そのため、これらインスリン推定値群は、どの値も同程度の尤度であると考えることができる。つまり、図2の結果はインスリン感受性と分泌能の関係に基づき各群の糖代謝能力からインスリン値が変動し得る可能性の幅を示していると考えられる。そのため、推定インスリン結果は、幅が存在するため詳細な結果にはなっていない。しかしながら、最大値と最小値の幅の中に実測値とモデル

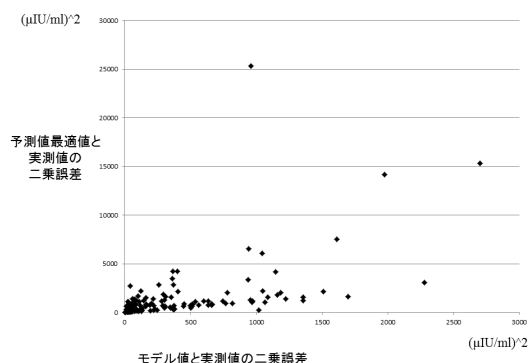


図3 インスリン実測値とモデル値の誤差及び実測値と推定最適値の誤差の分布

値が存在している。これらの結果から、推定分布域は妥当な結果を出力していると考えられる。

出力結果が幅として存在しているため、血糖値のみでの推定値は両方を用いて計算した値と比べて情報量が低下している。しかしながら、この分布幅が妥当かどうかを評価することは、本手法の有効性を評価するために重要である。推定結果の分布幅の有効性を、30件の出力値の中で誤差の観点から最適な推定値とモデル値との比較を行うことで評価する。図3が示す結果から、モデル値よりも精度は低下するが、ほとんどの患者データにおいて、モデル値と予測最適値の誤差は相関していることがわかる。つまり、推定分布幅中に正しいインスリン値の変動を含んでいることを示している。逆に相関が低い場合は、予測分布に正しい値が含まれていない可能性を示す。この結果は、ほとんどのデータにおいて他の患者データで生成されたモデルパラメータであっても、妥当な推定結果を計算できることを示している。

さらに、この3群のインスリン推定分布を評価した場合、健常群ではインスリン値が増加した後に2時間後では低下しているのに対し、耐糖能異常群では2時間後でもインスリン値が低下しない傾向を示している。これは耐糖能異常群ではインスリン抵抗性の増大によって、より長時間にわたってインスリンを分泌している状況を反映している推定結果となっている。糖尿病群ではインスリン推定値の幅が存在しているにもかかわらず、変化しない結果を示している。これは患者のインスリン分泌能の低下から、血糖値の増加に対してインスリンを適切に分泌できていない状況を示している。

本研究での手法の限界として、予測を数理モデルに基づいて行っているため、モデル説明ができない変動をしている患者データを最初に除いている点である。そのため、対象外となったデータに対してはインスリンの予測分布が適切に生成できない可能性がある。他の数理モデルに適用することも本研究のアプローチは可能であるため、対象外にな

ったデータに対しても適切なモデルを当てはめることが可能であれば予測が可能となる。

## 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)

〔雑誌論文〕(計 5件)

Yutaka Hatakeyama, Hiromi Kataoka, Noriaki Nakajima, Teruaki Watabe, Yoshiyasu Okuhara, Fuzzified Evaluation of Cardiocography Data for Real Medical Data, Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics (査読有), Vol.20 No.1 pp. 33-40, 2016  
DOI:10.20965/jaciii.2016.p0033

K. Otomo, T. Horino T, T. Miki, H. Kataoka, Y. Hatakeyama, et al. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. Clin Exp Nephrol. (査読有) 20(2):235-43, 2016  
DOI:10.1007/s10157-015-1156-5

畠山 豊、片岡 浩巳、中島 典昭、渡部 輝明、奥原 義保、モンテカルロ手法による数理モデルを利用したインスリン値の変動推定、医療情報学 36(1):33-40、2016 (査読有)

Y. Hatakeyama, I. Miyano, H. Kataoka, N. Nakajima, T. Watabe, N. Yasuda, Y. Okuhara. Use of a Latent Topic Model for Characteristic Extraction from Health Checkup Questionnaire Data. Methods Inf. Med. (査読有) 54(6):515-21. 2015.  
DOI:10.3414/ME15-01-0023

畠山豊、宮野伊知郎、片岡浩巳、中島典昭、渡部輝明、奥原義保、問診データに対する潜在トピックモデルに基づく健診データ解析、医療情報学 (査読有) 33(5):267-277,2013

〔学会発表〕(計 8件)

笹岡考太、鶴原匡志、片岡浩巳、畠山豊、奥原義保、病院情報システムデータにおける認知症関連疾患患者特有の複数処方パターン抽出、第35回医療情報学連合大会2015年11月1日~4日(沖縄コンベンションセンター・沖縄県・宜野湾市)

鶴原匡志, 笹岡考太, 片岡浩巳, 皇山豊, 奥原義保, データベースを用いた乳児期の抗生剤投与とその後のI型アレルギー疾患発症の関連についての解析, 第35回医療情報学連合大会 2015年11月1日~4日(沖縄コンベンションセンター・沖縄県・宜野湾市)

筒井真璃菜, 片岡浩巳, 村岡道明, 皇山豊, 奥原義保, 機械学習を用いた慢性腎臓病における合併症パターンの導出, 第35回医療情報学連合大会 2015年11月1日~4日(沖縄コンベンションセンター・沖縄県・宜野湾市)

Y. Hatakeyama, H. Kataoka, N. Nakajima, T. Watabe, Y. Okuhara. Level evaluation system for Cardiotocography, Joint 7th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and 15th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, 2014年12月3日~6日(北九州国際会議場・福岡県・北九州市)

中村倫子, 片岡浩巳, 中島典昭, 渡部輝明, 皇山豊, 奥原義保, 浸水予測及び土砂災害予測データに基づく高知県の患者受療動態変動の評価, 第34回医療情報学連合大会 2014年11月6日~8日(幕張メッセ国際会議場・千葉県・千葉市)

鈴木 隆弘, 土井 俊祐, 本多 正幸, 嶋田 元, 高崎 光浩, 津本 周作, 皇山豊, 松村 泰志, 横井 英人, 高林 克己, 多施設データを集約した退院サマリー検索システムの構築, 第34回医療情報学連合大会 2014年11月6日~8日(幕張メッセ国際会議場・千葉県・千葉市)

溝畑英樹, 鈴木匠, 高橋康大, 三木健生, 笹岡考太, 鶴原匡志, 片岡浩巳, 皇山豊, 奥原義保, 大規模診療データベースを用いた抗がん剤治療におけるG-CSF療法と十全大補湯併用による効果の検証, 第34回医療情報学連合大会 2014年11月6日~8日(幕張メッセ国際会議場・千葉県・千葉市)

Noriki Koike, Yutaka Hatakeyama, Shinichi Yoshida, Supervised Learning of functional Magnetic Resonance Imaging Data for Brain Decoding, ISIS2013, 2013年11月13日~16日(Daejeon, Korea)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

皇山 豊 (Hatakeyama, Yutaka)  
高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・准教授  
研究者番号：00376956